ボックスゾゴ®皮下注用 0.4mg

ボックスゾゴ®皮下注用 0.56mg

ボックスゾゴ®皮下注用 1.2mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 3
1.5.2 開発の経緯 3
1.5.3 品質に関する開発の経緯 9
1.5.4 非臨床試験の経緯 9
1.5.5 臨床試験の経緯 9
1.5.6 国内承認申請に用いる臨床データパッケージ 11
1.5.7 開発の経緯図 11
1.5.8 有用性及び特徴 13
1.5.9 製剤と投与機器セット 13
1.5.10 参考文献 14

表目次

表 1.5.1 臨床データパッケージのうち日本人が参加した臨床試験一覧 9
表 1.5.2 臨床データパッケージ 11

図目次

図 1.5.1 開発の経緯図 12

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ACH	achondroplasia	軟骨無形成症
AE	adverse event	有害事象
AGV	annual growth velocity	年間成長速度
AP	anterior-posterior	前後
BMN 111	vosoritide [recombinant]	ボソリチド（遺伝子組換え）
CNP	C-type natriuretic peptide	C 型ナトリウム利尿ペプチド
FGFR3	fibroblast growth factor receptor-3	線維芽細胞増殖因子受容体 3 型
GH	growth hormone	成長ホルモン
HRQoL	health-related quality of life	健康関連 QoL
NPR-B	natriuretic peptide receptor type B	ナトリウム利尿ペプチド受容体 B
QOL	quality of life	生活の質
rhCNP	recombinant human C-type natriuretic peptide	組換えヒト C 型ナトリウム利尿ペプチド
SD	standard deviation	標準偏差
SDS	standard deviation score	標準偏差値

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

BioMarin Pharmaceutical Inc. は、小児における軟骨無形成症（ACH）の治療のために修飾組換えヒトC型ナトリウム利尿ペプチド（rhCNP）であるボソリチド（遺伝子組換え）（BMN 111）を開発した。

ACH 治療を目的とした医薬品としての rhCNP の使用は、CNP の作用機序に基づいている。ACH の主な原因は機能獲得型変異した線維芽細胞増殖因子受容体 3 型（FGFR3）であり、これは軟骨細胞の有糸分裂と細胞分化を阻害し、さらに活性化した成長板での軟骨基質の沈着を阻害することにより、骨格の成長と発達に悪影響を及ぼす。CNP はナトリウム利尿ペプチド受容体 B（NPR-B）を活性化し、FGFR3 シグナル伝達カスケードの下流に阻害効果をもたらし、軟骨細胞機能に対する恒常的 FGFR3 活性化の影響を抑制する。注目すべきことに、NPR-B 経路のシグナル伝達を恒常的に増加させる自然発現の突然変異は、他の重大な健康への影響なしに成長期間全体をとおして成長を促進する。

BMN 111 は、CNP と類似する薬理活性を有するように設計されており、FGFR3 シグナル伝達を下方制御することにより軟骨内骨形成を促進し、十分な治療期間をとおして ACH 患者の症状を改善する可能性がある。BMN 111 は中性エンドペプチダーゼ分解に耐性を有するように設計されているため内因性 CNP に比べて半減期が長くなり、標的成長板への曝露量が増加し、1 日 1 回皮下投与を行うことで、望ましい薬理効果をもたらす。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 軟骨無形成症（ACH）

ACH は、骨系統疾患の中で最も頻度が高く、不均衡な低身長がよくみられ、腕及び下肢の近位部短縮を特徴とする（Vajo 2000、Wright 2012）。ACH は一般的な成人と比較して男性で約 45 cm、女性で約 40 cm［標準身長と比較して約-6 標準偏差値（SDS）］の低身長、腕及び下肢の近位部分の不均衡な短縮に代表されるように、頭蓋骨基部と顔の骨、脊椎、四肢に影響を与える一連の骨格構造の変化がみられる（Vajo 2000、Wright 2012、Merker 2018）。また、重度の低身長に加えて、ACH は大後頭孔や脊柱管狭窄症などの潜在的に深刻な合併症と関連しており、それらは症状の悪化と死亡率の増加を引き起こす（Pauli 2019、Fredwall 2020）。

寿命に関する研究では、特に 5 歳未満の乳幼児、若年及び中年成人で、ACH の全体的及び年齢別の死亡率がすべての年齢で高いことが示唆されている（Wynn 2007、Hecht 1987）。近年、小児の突然死及び神経学的合併症や呼吸器合併症による死亡が明らかに減少している（これは積極的な評価と介入によるものである可能性が高い）が、この改善は一般集団で観察された寿命の延長には追いついていない（Hashmi 2018）。25～55 歳の成人では、死亡率が高いのは主に心血管疾患によるものであり、身体活動の欠如及び ACH による肥満に関連すると考えられている（Pauli 2019、Wynn 2007、Hecht 1987、Saint-Laurent 2019）。ACH 成人患者では高血圧が認めら

れる頻度が高い（Hoover-Fong 2019）。全体として、平均寿命は一般集団よりも約 10 年短い（Wynn 2007）。

約 5 歳までの ACH 患者の成長速度は標準身長の小児に比較して急速に低下し、その後 5 歳から 15 歳まで徐々に低下するという特徴がある。ACH 小児の成長チャート（Hoover-Fong 2008、Merker 2018）では、最初の 10 年間で成長速度の減少が続き、標準身長小児の約 3 パーセンタイルまで低下する。また思春期の成長スパートがなく、その結果、骨格成長の全期間をとおして明らかな低身長をもたらす。

ACH 患者の中には心理社会的に不利な状況にあっても、その身長によく順応する場合もあるかもしれないが（Lee 2009）、全般的な幸福度への様々な影響を考慮すると小児期の成長速度の正常化は望ましい治療目標である。ACH 患者の個々の最終身長の改善は、日常生活上の活動に対して重要かつ機能的な影響を与える可能性がある。実際に身長が非常に低い人にとって平均的な身長の人向けに設計された環境では、買い物、公共交通機関の使用、バスルーム、トイレの衛生等の日常的な活動は困難である。

身長はそれ自体が健康関連の生活の質（HRQoL）の要因であるという報告と同様に ACH 患者での低身長の重症度は、平均的な身長の同年齢の人と比較して、非常に早い年齢から日常生活機能、HRQoL 及び寿命に大きな悪影響を及ぼす可能性がある（Wright 2012、Ireland 2014、Miccoli 2016、Matsushita 2019、Lorne 2019）。

ACH は世界的な希少疾病と考えられており、欧米及び日本の全域で比較的同様な有病率が報告されている。BMN 111 は米国において 2013 年 1 月 17 日に ACH の治療を目的とした希少疾病用医薬品の指定を受けている（Orphan Drug Designation #12-3860）。この指定は、ACH が 1 万出生に 0.36～0.60 の割合で発生することに基づき、BMN 111 の本疾患に対する安全で効果的な治療を目的として与えられた。

欧州委員会は 2013 年 1 月 24 日に BMN 111 の ACH の治療を目的とした希少疾病用医薬品の指定を BioMarin Europe Ltd. に与えた（EU/3/12/1094）。この指定は、欧州連合でおよそ 1 万出生に 0.42 人の割合の発生することを基に与えられており、これは希少疾病用医薬品指定の要件である 1 万人に 5 人以下の割合を下回っている。

日本では、ACH は指定難病に登録されており、BMN 111 は「骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R3 薬）第 521 号、令和 3 年 8 月 24 日付け薬生審査発 0824 第 5 号）。難病情報センターのウェブサイトでは、「およそ 2 万出生に 1 人の割合の発生で、本邦には約 6,000 人の患者がいると推定される。性差はない」と記載されている。

2016 年から 2018 年にかけて、厚生労働研究事業として、「指定難病に該当する胎児・新生児骨系統疾患の現状調査と診療ガイドラインの改訂に関する研究」（厚生労働科学研究費補助金 201811003B）が実施された。当該研究班の「本邦における骨系統疾患の発症疫学コホート研究」報告結果では、2015 年からの 2 年間で、軟骨無形成症は 5 例/66544 出生数、すなわち 0.8/1 万出生であった。

1.5.2.2 軟骨無形成症の診断基準並びに治療の現状及び課題

日本では、厚生労働省が日本小児内分泌学会作成の診断基準として、以下の診断基準をホームページに掲載している。

＜診断基準＞

Definite を対象とする。

軟骨無形成症の診断基準

A 症状

1. 近位肢節により強い四肢短縮型の著しい低身長
   （-3 SD 以下の低身長、指極/身長<0.96 の四肢短縮）
2. 特徴的な顔貌（頭蓋が相対的に大きい、前額部の突出、鼻根部の陥凹、顔面正中部の低形成、下顎が相対的に突出）：頭囲>+1 SD
3. 三尖手（手指を広げた時に中指と環指の間が広がる指）

B 検査所見

単純 X 線検査

1. 四肢（正面） 管状骨は太く短い、長管骨の骨幹端は幅が広く不整で盃状変形（カッピング）、大腿骨頸部の短縮、大腿骨近位部の帯状透亮像、大腿骨遠位骨端は特徴的な逆 V 字型、腓骨が脛骨より長い（腓骨長/脛骨長>1.1、骨化が進行していないため乳幼児期には判定困難。）。
2. 脊椎（正面、側面） 腰椎椎弓根間距離の狭小化（椎弓根間距離 L4/L1<1.0）（乳児期には目立たない）、腰椎椎体後方の陥凹。
3. 骨盤（正面） 坐骨切痕の狭小化、腸骨翼は低形成で方形あるいは円形、臼蓋は水平、小骨盤腔はシャンパングラス様。
4. 頭部（正面、側面） 頭蓋底の短縮、顔面骨低形成。
5. 手（正面） 三尖手、管状骨は太く短い。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

骨系統疾患（軟骨低形成症、変容性骨異形成症、偽性軟骨無形成症など。臨床症状、X 線所見で鑑別し、鑑別困難な場合、遺伝子診断を行う。）

D 遺伝学的検査

線維芽細胞増殖因子受容体 3 型（FGFR3）遺伝子の G380R 変異を認める。

＜診断のカテゴリー＞

Definite：A のうち 3 項目＋、B のうち 5 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの。または、Probable、Possible のうち D を満たしたもの。

Probable：A のうち 2 項目以上＋、B のうち 3 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの。
Possible：A のうち 2 項目以上＋、B のうち 2 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの。

＜重症度分類＞

脊柱管狭窄症を認め、modified Rankin Scale（mRS）の評価スケールを用いて、3 以上を対象とする。

日本版 modified Rankin Scale（mRS）判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

呼吸（R）

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。

4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6箇月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

米国では、ACHに対して以下の診断基準の使用が米国小児科学会から推奨されている。

通常の診断は、臨床的特徴及び画像検査による極めて特異的な特徴に基づき行うことができる。これらの特徴には以下のものがある。

- 頭蓋底の収縮
- 仙座骨に小さい切痕を伴う方形の骨盤
- 椎骨の椎弓根短縮
- 長骨の肢根（近位）短縮
- 三尖手
- 体幹長は正常
- 近位大腿骨のX線透過性
- 遠位大腿骨骨端の特徴的な山形（小児期中期まで）

軟骨無形成症は、線維芽細胞増殖因子受容体3型（FGFR3）をコードする遺伝子の変異に起因する。実質的にすべての原因変異がこの遺伝子内の正確に同一箇所に発生するため、分子遺伝学的検査が容易である。臨床的に軟骨無形成症と診断された小児では、必ずしも分子遺伝学的検査を実施する必要はない。ただし、多少なりとも非定型の小児の場合、又は軟骨低形成症などの類似疾患との鑑別が明確でない状況では、FGFR3検査を実施すべきである。

英国では、ACHに対する診断アプローチが以下のように記述されている。

家族歴

- 親の身長
- 父親の年齢について質問

出生前の既往歴

- 妊娠第2期後期から妊娠第3期初期の超音波検査所見
- 頭囲が第97パーセンタイルを超え（脳室拡大）、大腿骨長が第5パーセンタイル未満で、

ときに三尖手がみられる（ホモ接合型軟骨無形成症：妊娠第 2 期初期にみられる重度の四肢短縮及び低胸囲）

臨床所見

- 前頭隆起、鼻根部の陥凹
- 脳室拡大を伴う相対的な巨頭症（頭囲が第 97 パーセンタイルを超える）
- 肢根長短縮
- 胸部狭小化
- 手：短指を伴う三尖手
- 関節弛緩亢進
- 胸腰椎後弯症（幼児）
- 腰椎前弯の拡大、脛骨弯曲（年長児）

X 線所見*

- 前額突出、顔面正中部の形成不全
- 角型腸骨を伴う三尖寛骨臼
- 長骨の肢根短縮
- 近位大腿骨の高い X 線透過性
- 腰椎の椎弓根間距離の減少、弾丸状の椎体
- 弾丸状の指節骨
- 小児期後期：相対的な遠位腓骨の過成長（骨端遅延）

分子遺伝学的検査

- FGFR3 の変異解析

*異形成の診断に推奨される全身骨 X 線検査は、頭蓋骨の前後（AP）像及び側面像、胸部の AP 像、頸椎、胸椎、及び腰椎の AP 像及び側面像、骨盤の AP 像、片側上肢の AP 像、片手の AP 像、片側下肢の AP 像である。

これらの診断基準は日本と欧米では類似していると考える。

ACH 患者は、最適な治療アウトカムのために、集学的な診療を生涯にわたり受ける必要がある。ACH の管理では合併症の管理を目的とした治療が重要な役割を果たす。しかし、欧米では ACH の予防、治療、又は治癒そのものを目的とした製剤は認可されていない。

本邦では、骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症（ACH 及び軟骨低形成症）による低身長に成長ホルモン（GH）製剤が使用可能であり、ACH 患者は、身長が同年齢／性と比較して−3 SD 以下の場合に成長ホルモンによる治療を開始できる。さらに、ACH 診療ガイドラインでは GH 治療開始の適応基準として、他のいくつかの基準とともに、男子、女子とも 3 歳程度以上であること、とされている（軟骨無形成症診療ガイドライン 2019、Kubota, 2020）。なお、GH 製剤は軟骨異栄養症の他に成長ホルモン分泌不全性低身長症の治療にも使用されており、GH の作用機序は軟骨無形成症における FGFR3 の調節異常に対して特異的ではないことが示唆される。

軟骨無形成症の患者を対象とした、GH 製剤の GCP に遵守したプラセボ対照盲検試験は行われていない。現在の GCP 施行以前に、オープンラベル、プラセボ非対照試験が実施され、GH の有効性（平均成長速度）は治療開始直後の 1 年目が最も大きく、2 年目、3 年目と低下していくことが示されている（清野 1995、清野 1999、岩本 2013）。

ACH に対する現在の非薬物療法は、現在、外科的処置及び補助療法に限られている。大後頭孔狭窄及び腰部脊柱管狭窄に対して神経外科学的処置が行われ、また脊柱後弯症のために胸腰部ブレースが使用される。これら合併症に加えて、多くの ACH 患者は身長に関連した QOL の低下がみられる。ACH 患者の多くは侵襲的な脚延長術を経験する。脚延長術により ACH に伴う低身長の改善が期待され、多くの小児患者で成功を収めている。日本でも、GH 製剤が投与されている患者を含め、脚延長術は一般に行われている。

長骨に対する脚延長術の外科的処置により身長は 15～30 cm 増加するが、本手技では多くの場合手術を繰り返す必要があり、また多くの創外固定器を使用することになる。さらに、体表の創傷による感染症に加え、神経や血管など骨以外の組織が伸張されることによる合併症の可能性が高まる。さらに、脚延長術は ACH の合併症への対処にはならない（Horton 2007、Wright 2012、Hunter 1998）。

このように、現在の ACH 治療の課題として、薬物療法の選択肢が GH 製剤に限られ、かつ GH 製剤の効果の持続性や疾患特異性に限界がある点が挙げられる。

1.5.3 品質に関する開発の経緯

BMN 111 の品質に関する開発の経緯は、2.3 項を参照のこと。

1.5.4 非臨床試験の経緯

BMN 111 の薬理学、薬物動態及び毒性学的特徴は、2.4 項を参照のこと。

1.5.5 臨床試験の経緯

1.5.5.1 海外での経緯及び臨床的根拠

海外での経緯及び臨床的根拠は、2.5.1 項を参照のこと。

なお、臨床データパッケージ（表 1.5.2）に含まれる試験のうち、日本人が参加した試験は表 1.5.1 のとおりである。

表 1.5.1 臨床データパッケージのうち日本人が参加した臨床試験一覧

試験番号 （評価/参考）	説明	添付資料 番号
111-202 （評価）	5-14 歳の ACH 患者を対象に本剤を投与した第 2 相試験	5.3.5.2-1

試験番号 （評価/参考）	説明	添付資料 番号
111-205 （評価）	5-14 歳の ACH 患者を対象に本剤を投与した第 2 相継続投与試験（中間報告）	5.3.5.2-2
111-301 （評価）	5-18 歳の ACH 患者を対象に本剤を投与した第 3 相試験	5.3.5.1-1
111-302 （評価）	5-18 歳の ACH 患者を対象に本剤を投与した第 3 相継続試験（中間報告）	5.3.5.2-3
111-206/111-208[a] （評価）	60 か月齢未満の ACH 患者を対象に本剤を投与した第 2 相試験（中間報告）	5.3.5.1-2

※試験実施順に示した

a 111-206 試験/111-208 試験は 2021 年 7 月現在実施中で盲検下であるため、中間報告として臨床データパッケージに含めた。

1.5.5.2 第 1 相海外臨床試験（111-101 試験）

2.7.6.2 項を参照のこと。

1.5.5.3 第 2 相海外臨床試験（111-202 試験）

2.7.6.3 項を参照のこと。

1.5.5.4 第 2 相海外臨床試験（111-205 試験）

2.7.6.4 項を参照のこと。

1.5.5.5 第 3 相国際共同臨床試験（111-301 試験）

2.7.6.5 項を参照のこと。

1.5.5.6 第 3 相国際共同臨床試験（111-302 試験）

2.7.6.6 項を参照のこと。

1.5.5.7 第 2 相国際共同臨床試験（111-206 試験）

2.7.6.7 項を参照のこと。

1.5.5.8 第 2 相国際共同臨床試験（111-208 試験）

2.7.6.7 項を参照のこと。

1.5.6 国内承認申請に用いる臨床データパッケージ

日本の承認申請用臨床データパッケージを表 1.5.2 に示す。

BMN 111 のすべての臨床試験は、医薬品規制調和国際会議及び医薬品の臨床試験の実施の基準の要件並びに各地域及び国の規制要件に基づいて実施された。

表 1.5.2 臨床データパッケージ

試験番号（評価/参考）	説明	添付資料番号
111-101（評価）	健康成人被験者を対象に本剤を投与した第 1 相試験	5.3.3.1-1
111-901（参考）	ACH 患者を対象に本剤を投与した非介入試験	5.3.5.4-1 5.3.5.4-2
111-202（評価）	5-14 歳の ACH 患者を対象に本剤を投与した第 2 相試験	5.3.5.2-1
111-205（評価）	5-14 歳の ACH 患者を対象に本剤を投与した第 2 相継続投与試験（中間報告）	5.3.5.2-2
111-301（評価）	5-18 歳の ACH 患者を対象に本剤を投与した第 3 相試験	5.3.5.1-1
111-302（評価）	5-18 歳の ACH 患者を対象に本剤を投与した第 3 相継続試験（中間報告）	5.3.5.2-3
111-206/111-208（評価）	60 か月齢未満の ACH 患者を対象に本剤を投与した第 2 相試験（中間報告）	5.3.5.1-2

1.5.7 開発の経緯図

BMN 111 の開発の経緯を図 1.5.1 に示す。

図 1.5.1　開発の経緯図

試験項目		[redacted]
品質	原薬	
	製剤	
非臨床	薬理	
	ADME	
	毒性	
海外臨床	観察研究	
	第 1 相試験	
	第 2 相試験	
	第 3 相試験	
対面助言等		

1.5.8 有用性及び特徴

BMN 111 に期待されるベネフィットを以下に示した。

- 日本における ACH に対する薬物療法はこれまで GH 製剤のみであったが、BMN 111 は FGFR3 の下流のシグナルを抑制することで ACH の病態生理に対し直接的に作用し、内軟骨性骨化を促進する初めての治療薬である。
- 第 3 相試験の主要評価項目に基づく年間成長速度（AGV）の短期解析では、ベースラインから Week 52（1 年）までの AGV に、プラセボ群と比較して、BMN 111 投与群に統計的に有意な改善を示した。
- 第 2 相試験の継続試験にて、BMN 111 の AGV に対する改善効果は、未治療の同年齢層の ACH 患者と比較して、BMN 111 投与期間の 5 年間に毎年継続して認められた。従って、BMN 111 の長期間の投与で、立位身長に意味のある増加を示すことが期待される。
- BMN 111 の安全性及び忍容性プロファイルは許容可能であり、ベネフィット-リスク評価が好ましいものであることを裏付けている。第 2 相及び第 3 相試験の ACH 被験者全員が連日の皮下注射に対して概ね良好な忍容性を示した。有害事象（AE）の大部分はグレード 1（軽度）であり、予測できない安全性所見はなかった。生命を脅かす AE や死亡に至った AE の報告はなく、副作用のために試験を中止した被験者もなかった。
- 内軟骨性骨化の促進作用を有することから、BMN 111 により ACH 患者における大後頭孔狭窄や脊柱狭窄、及びこれらに伴う合併症や QOL 低下が緩和される可能性があり、できるだけ成長の早い時期から使用することが望ましいと考えられる。

以上の結果及び結論に基づき、効能又は効果並びに用法及び用量を以下のとおりとし、本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

効能又は効果	骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症
用法及び用量	通常、ボソリチド（遺伝子組換え）として、15 μg/kg を 1 日 1 回、皮下注射する。 なお、患者の年齢に応じて適宜増量する。

1.5.9 製剤と投与機器セット

BMN 111 は、凍結乾燥注射剤であり、添付溶解液（注射用水）で再溶解して用いる。0.4 mg、0.56 mg 及び 1.2 mg 含量の製剤に、0.5 mL、0.7 mL 及び 0.6 mL の添付溶解液がそれぞれ付属している。製剤は、ガラスバイアルに充填後、ゴム栓及びアルミシールで密封される。添付溶解液は、ガラスシリンジに充填後、ゴムストッパー及びゴムクロージャーで密封される。1 本の製剤バイアル及び 1 本の添付溶解液シリンジが同梱されている。

別途、自己注射用の専用投与機器セットを患者に提供する。異なる含量製剤でも専用機器ボックスは共通である。なお、当該専用投与機器セットの詳細は 2.3.P.1 項を参照のこと。

1.5.10 参考文献

Fredwall SO, Maanum G, Johansen H, Snekkevik H, Savarirayan R, Lidal IB. Current knowledge of medical complications in adults with achondroplasia: A scoping review. Clin Genet. 2020;97(1):179-97.

Hashmi SS, Gamble C, Hoover-Fong J, Alade AY, Pauli RM, Modaff P, et al. Multicenter Study of Mortality in Achondroplasia. Am J Med Genet A. 2018;176(11):2359-64.

Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF. Mortality in Achondroplasia. Am J Hum Genet. 1987;41(3):454-64.

Hoover-Fong JE, Schulze KJ, McGready J, Barnes H, Scott CI. Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: interpretation in relation to indexes of height. Am J Clin Nutr. 2008;88(2):364-71.

Hoover-Fong J, Alade AY, Ain M, Berkowitz I, Bober M, Carter E, et al. Blood pressure in adults with short stature skeletal dysplasias. Am J Med Genet. 2019;1-12.

Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. Lancet. 2007;370(9582):162-72.

Hunter AG, Bankier A, Rogers JG, Sillence D, Scott CI Jr. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. J Med Genet. 1998;35(9):705-12.

Ireland PJ, Pacey V, Zankl A, Edwards P, Johnston LM, Savarirayan R. Optimal management of complications associated with achondroplasia. Appl Clin Genet. 2014;7:117-25.

Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, Hasegawa K, Ohata Y, Fujiwara M, et al. Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia. Clin Pediatr Endocrinol. 2020:29(1):25-42.

Lee JM, Appugliese D, Coleman SM, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH, et al. Short Stature in a Population-Based Cohort: Social, Emotional, and Behavioral Functioning. Pediatrics. 2009;124(3):903-10.

Lorne H, Newman CJ, Unger S. Is height important for quality of life in children with skeletal dysplasias? Eur J Med Genet. 2020;63(4):103816.

Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, et.al. Physical, Mental, and Social Problems of Adolescent and Adult Patients with Achondroplasia. Calcif Tissue Int. 2019;104(4):364-72.

Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Mäkitie O, Mohnike K, et al. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. Am J Med Genet A. 2018;1-12.

Miccoli M, Bertelloni S, Massart F. Height outcome of recombinant human growth hormone treatment in achondroplasia children: A meta-analysis. Horm Res Paediatr. 2016;86(1):27-34.

Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):1-49.

Saint-Laurent C, Garde-Etayo L, Gouze E. Obesity in achondroplasia patients: from evidence to medical monitoring. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):253.

Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. Endocr Rev. 2000;21(1):23-39.

Wright MJ, Irving MD. Clinical management of achondroplasia. Arch Dis Child. 2012;97(2):129-34.

Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in Achondroplasia Study: a 42-Year Follow-Up. Am J Med Genet A. 2007;143A(21):2502-11.

岩本 紀之, 原田 大輔, 清野 佳紀. 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）に対する growth hormone の使用成績. 小児内科. 2013;45(10):1901-8.

清野 佳紀, 諏訪 城三, 新美 仁男, 松尾 宣武, 安井 夏生, 鎮目和夫 他. 軟骨異栄養症（軟骨無形成症）59 症例に対する遺伝子組み換え技術によるヒト成長ホルモン（NN-798）の成長促進効果の検討. ホルモンと臨床. 1995;43:1041-50.

清野 佳紀, 諏訪 城三, 新美 仁男, 松尾 宣武, 安井 夏生, 鎮目和夫 他. 軟骨異栄養症に対するヒト成長ホルモン（LY137998）の成長促進効果及び安全性に関する検討 3 年間投与における成績. 小児科臨床. 1999;52:1099-111.

軟骨無形成症診療ガイドライン作成委員会. 軟骨無形成症診療ガイドライン 2019. https://minds.jcqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001121/4/achondroplasia_clinical_practice_guidelines.pdf. accessed on 24 August 2021.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況及び添付文書の概要

2022 年 3 月時点において、本剤は以下の表に示す 1 つの地域及び 2 か国で承認されている。

地域／国	承認日	販売名	承認効能・効果	承認用法・用量
欧州連合(EU)	2021 年 8 月 26 日	Voxzogo 0.4 mg powder and solvent for solution for injection Voxzogo 0.56 mg powder and solvent for solution for injection Voxzogo 1.2 mg powder and solvent for solution for injection	Voxzogo は骨端線が閉鎖していない 2 歳以上の軟骨無形成症患者の治療に適応される。軟骨無形成症の診断は適切な遺伝子検査によって確認する必要がある。	Vosoritide による治療は、成長障害又は骨格異形成の管理に適切な資格を持った医師によって開始・指示されること。 可能な限り幼少期に治療を開始することが重要である。 推奨用量で投与される vosoritide の用量は、患者の体重と vosoritide 濃度による。通常の投与量は 15 μg/kg である。
米国	2021 年 11 月 19 日	Voxzogo 0.4 mg powder and solvent for solution for injection Voxzogo 0.56 mg powder and solvent for solution for injection Voxzogo 1.2 mg powder and solvent for solution for injection	VOXZOGO は、骨端線が開いている 5 歳以上の軟骨無形成症患者の線形成長の増加に適応される。この適応は年間成長速度の向上に基づいた迅速承認により承認されている。 検証的試験で臨床的ベネフィットが確認されれば、この適応に対する承認を継続することができる。	VOXZOGO の推奨用量は患者の実際の体重による。VOXZOGO は 1 日 1 回皮下注射により投与する。 VOXZOGO は、可能な限り毎日ほぼ同じ時間に注射すること。 VOXZOGO の投与量（注入量）は患者の体重及び溶解した VOXZOGO の濃度（0.8mg/mL 又は 2.0mg/mL）による。 VOXZOGO は使用前に溶解すること。
ブラジル	2021 年 11 月 29 日	Voxzogo 0.4 mg powder and solvent for solution for injection Voxzogo 0.56 mg powder and solvent for solution for injection Voxzogo 1.2 mg powder and solvent for solution for injection	Voxzogo は骨端線が閉鎖していない 2 歳以上の軟骨無形成症患者の治療に適応される。軟骨無形成症の診断は適切な遺伝子検査によって確認する必要がある。	Vosoritide による治療は、成長障害又は骨格異形成の管理に適切な資格を持った医師によって開始・指示されること。 可能な限り幼少期に治療を開始することが重要である。 推奨用量で投与される vosoritide の用量は、患者の体重と vosoritide 濃度による。通常の投与量は 15 μg/kg である。

以下の資料を添付する。

1. 企業中核データシート(CCDS)
2. 承認された欧州製品概要（英語）
3. 承認された欧州製品概要（日本語）
4. 米国添付文書（英語）
5. 米国添付文書（日本語）

BIOMARIN®

Voxzogo (vosoritide)

COMPANY CORE DATA SHEET

Confidentiality Statement: This material is the property of BioMarin and must not be disclosed without prior consent from Regulatory Global Labeling. Printed copies of this document are for reference use only. Users must follow the current, approved version maintained by Regulatory Global Labeling.

19ページから32ページは機密情報のため削除

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Voxzogo 0.4 mg powder and solvent for solution for injection
Voxzogo 0.56 mg powder and solvent for solution for injection
Voxzogo 1.2 mg powder and solvent for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Voxzogo 0.4 mg powder and solvent for solution for injection

Each vial of powder contains 0.4 mg of vosoritide*.
After reconstitution, each vial contains 0.4 mg vosoritide in 0.5 mL of solution, corresponding to a concentration of 0.8 mg/mL.

Voxzogo 0.56 mg powder and solvent for solution for injection

Each vial of powder contains 0.56 mg of vosoritide*.
After reconstitution, each vial contains 0.56 mg vosoritide in 0.7 mL of solution, corresponding to a concentration of 0.8 mg/mL.

Voxzogo 1.2 mg powder and solvent for solution for injection

Each vial of powder contains 1.2 mg of vosoritide*.
After reconstitution, each vial contains 1.2 mg vosoritide in 0.6 mL of solution, corresponding to a concentration of 2 mg/mL.

*produced in *Escherichia coli* cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.

The powder is white to yellow and the solvent is clear and colourless.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Voxzogo is indicated for the treatment of achondroplasia in patients 2 years of age and older whose epiphyses are not closed. The diagnosis of achondroplasia should be confirmed by appropriate genetic testing.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with vosoritide should be initiated and directed by a physician appropriately qualified in the management of growth disorders or skeletal dysplasias.

Posology

It is important to initiate treatment in children as young as possible.

The volume of vosoritide to be administered at the recommended dose is based on the patient's weight and the vosoritide concentration (see Table 1). The usual dose is 15 µg/kg body weight. For practicality reasons and to account for weight-related PK changes (see section 5.2), the following dosing is recommended.

Table 1: Single dose volumes by body weight

Body weight (kg)	**Vosoritide 0.4 mg solvent (water for injections): 0.5 mL concentration: 0.8 mg/mL**	**Vosoritide 0.56 mg solvent (water for injections): 0.7 mL concentration: 0.8 mg/mL**	**Vosoritide 1.2 mg solvent (water for injections): 0.6 mL concentration: 2 mg/mL**
	Daily injection volume (mL)		
10-11	0.30 mL		
12-16		0.35 mL	
17-21		0.40 mL	
22-32		0.50 mL	
33-43			0.25 mL
44-59			0.30 mL
60-89			0.35 mL
≥ 90			0.40 mL

Duration of treatment
Treatment with this medicinal product should be stopped upon confirmation of no further growth potential, indicated by a growth velocity of < 1.5 cm/year and closure of epiphyses.

Missed dose
If a dose of vosoritide is missed, it can be administered within 12 hours. If more than 12 hours have passed since the original dosing schedule, the missed dose should NOT be administered. Patients/caregivers should be advised to continue with the next scheduled dose the following day.

Growth monitoring
Patients should be monitored and assessed regularly every 3-6 months to check body weight, growth and physical development. Dose should be adjusted according to the patient's body weight (see Table 1).

Special populations

Patients with renal or hepatic impairment
The safety and efficacy of vosoritide in patients with renal or hepatic impairment has not been evaluated.

Paediatric population
The safety and efficacy of Voxzogo in children aged less than 2 years has not yet been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

Voxzogo is for subcutaneous single use only. This medicinal product must be administered within 3 hours of reconstitution.

Prior to injecting, a healthcare professional should:

- train caregivers on the preparation and subcutaneous injection of this medicinal product.
- train caregivers and patients to recognise signs and symptoms of decreased blood pressure.
- inform caregivers and patients what to do in the event of symptomatic decreases in blood pressure.

Patients and caregivers should be instructed to rotate sites for subcutaneous injections. Recommended injection sites on the body include the front middle of the thighs, the lower part of the abdomen except for 5 cm directly around the navel, top of the buttocks or the back of the upper arms. The same injection area should not be used on two consecutive days. Voxzogo should not be injected into sites that are red, swollen, or tender.

Patients should be well hydrated at the time of injection. It is recommended patients eat a light snack and drink a glass of fluid (e.g., water, milk, juice, etc.) about 30 minutes before injecting. This is to reduce the signs and symptoms of potential decreases in blood pressure (dizziness, fatigue and/or nausea) occurring (see section 4.4, Blood pressure effects).

If possible, this medicinal product should be injected at approximately the same time each day.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered medicinal product should be clearly recorded.

Blood pressure effects

Patients with significant cardiac or vascular disease and patients on anti-hypertensive medicinal products were excluded from participation in premarketing clinical trials.

To reduce the risk of a potential decrease in blood pressure and associated symptoms (dizziness, fatigue and/or nausea), patients should be well hydrated at the time of injection (see sections 4.2 and 4.8).

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per unit volume, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

In vitro cytochrome P450 (CYP) inhibition and induction studies and *in vitro* transporter inhibition studies have been performed. Results suggested that vosoritide is unlikely to cause CYP- or transporter-mediated drug-drug interactions in humans when the medicinal product is administered concomitantly with other medicinal products.

No other interaction studies have been performed. Because it is a recombinant human protein, vosoritide is an unlikely candidate for drug-drug interactions.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of vosoritide in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of vosoritide during pregnancy.

Breast-feeding

Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of vosoritide in milk (see section 5.3). A risk to newborns/infants cannot be excluded. Vosoritide should not be used during breast-feeding.

Fertility

No impairment of male or female fertility has been observed in nonclinical studies (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Voxzogo has moderate influence on the ability to drive, cycle and use machines. Vosoritide may cause transient decreases in blood pressure that are usually mild but syncope, pre-syncope, and dizziness, as well as other signs and symptoms of decreased blood pressure have been reported as adverse reactions with Voxzogo. The patient's response to treatment should be considered and if appropriate, advised not to drive, cycle or use machines for at least 60 minutes after injection.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common adverse reactions to vosoritide were injection site reactions (85%), vomiting (27%), and decreased blood pressure (13%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions in patients treated with vosoritide are tabulated below.

Adverse reactions are listed below by MedDRA system organ class and by frequency. Frequencies are defined as very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000); not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 2: Adverse reactions in patients treated with Voxzogo

System organ class	Very common	Common
Nervous system disorders		Syncope
		Pre-syncope
		Dizziness
Vascular disorders	Hypotension[a]	
Gastrointestinal disorders	Vomiting	Nausea
General disorders and administration site conditions	Injection site reaction[b]	Fatigue
Investigations		Increased alkaline phosphatase

[a] Hypotension includes both asymptomatic and symptomatic adverse reactions.

[b] Injection site reactions include the preferred terms; injection site erythema, injection site reaction, injection site swelling, injection site urticaria, injection site pain, injection site bruising, injection site pruritus, injection site haemorrhage, injection site discolouration, and injection site induration.

Description of selected adverse reactions

Hypotension

In ACH study 111-301, 13% of patients treated with vosoritide reported events of decreases in blood pressure which were transient and resolved without intervention. The median time to onset from injection was 31 (18 to 120) minutes with resolution within 31 (5 to 90) minutes. The reported events were identified predominantly during periods of frequent vital signs monitoring at clinical visits after dosing over a 52-week treatment period. 2% of patients had a symptomatic episode with dizziness and vomiting.

Injection site reactions

Injection site reactions were reported in 85% patients treated with vosoritide compared to 82% patients on placebo. Patients receiving this medicinal product who experienced injection site reactions reported a median of 76 events, compared to patients receiving placebo who reported a median of 7.5 events over a 52-week period. The most common injection site reactions (occurring in at least 10% of patients treated with vosoritide) were injection site reaction (73%), injection site erythema (68%), injection site swelling (38%), and injection site urticaria (13%). All injection site reactions were Grade 1 (mild) in severity, with the exception of 5 events in two patients that were Grade 2 (moderate). Reported Grade 2 events included; two patients who reported two events of injection site urticaria, and one event of injection site vesicles.

Immunogenicity

Of 131 patients with achondroplasia who were treated with vosoritide 15 µg/kg/day and evaluable for the presence of anti-drug antibodies (ADA) for up to 240 weeks, ADA were detected in 35% of patients. The earliest time to ADA development was day 85. All ADA-positive patients tested negative for anti-vosoritide neutralising antibodies. There was no correlation between the number, duration, or severity of hypersensitivity adverse reactions or injection site reactions and ADA positivity or mean ADA titre. There was no association between ADA positivity or mean ADA titre and change from baseline in annual growth velocity (AGV) or height Z-score at Month 12. There was no impact of serum ADA detected on the plasma PK measurements of vosoritide.

Paediatric population

The safety profile of vosoritide in clinical studies involving children aged 2 to < 5 years was similar to that observed in older children (see section 5.1).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In clinical trials, doses of vosoritide were explored up to 30 µg/kg/day. Two patients received up to 3 times the recommended daily dose of 15 µg/kg/day for up to 5-weeks. No signs, symptoms or adverse reactions associated with the higher than intended dose were observed.

In the event a patient takes more than they should, the patient should contact their healthcare professional.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs for treatment of bone diseases, Other drugs affecting bone structure and mineralisation, ATC code: M05BX07

Mechanism of action

Vosoritide is a modified type C natriuretic peptide (CNP). In patients with achondroplasia, endochondral bone growth is negatively regulated due to a gain of function mutation in fibroblast growth factor receptor 3 *(FGFR3)*. Binding of vosoritide to natriuretic peptide receptor-B (NPR-B) antagonises *FGFR3* downstream signalling by inhibiting the extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 (ERK1/2) in the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway at the level of rapidly accelerating fibrosarcoma serine/threonine protein kinase (RAF-1). As a result, vosoritide, like CNP, acts as a positive regulator of endochondral bone growth as it promotes chondrocyte proliferation and differentiation.

Pharmacodynamic effects

Exposure-dependent (AUC and C_{max}) increases from baseline in urinary cyclic guanosine monophosphate (cGMP, a biomarker for NPR-B activity) concentrations and serum collagen type X marker (CXM, a biomarker for endochondral ossification) were observed on treatment with vosoritide. Increase in the urinary cGMP concentrations from pre-dose baseline took place within the first four hours post-dose. Median serum CXM concentration increased over baseline by day 29 of daily administration of this medicinal product. This effect was maintained beyond 24 months of treatment. Vosoritide activity as measured by urine cGMP was near saturation while maximal increase in growth plate activity indicated by CXM was achieved at the dose of 15 µg/kg administered subcutaneously once daily.

Clinical efficacy and safety

The efficacy and safety of vosoritide in patients with achondroplasia with confirmed FGFR3 mutation were assessed in a randomised, double-blind, placebo-controlled 52-week study (ACH study 111-301). In ACH study 111-301, patients were randomised to either vosoritide (n=60) or placebo (n=61) and the dose of vosoritide was 15 µg/kg administered subcutaneously once daily. Prior to randomisation, all patients enrolled in an observational study (ACH study 111-901) for paediatric patients with achondroplasia for at least a 6-month period during which baseline standing height and other pre-treatment growth assessments were collected. Patients with limb-lengthening surgery in the prior 18 months or who planned to have limb-lengthening surgery during the study period were excluded.

The study comprised a 52-week placebo-controlled treatment phase followed by an open-label treatment extension study in which all patients received vosoritide. The primary efficacy endpoint was the change from baseline in AGV at Week 52 compared with placebo.

Patients with achondroplasia were also treated with vosoritide 15 µg/kg/day in an open label, dose-escalation study and in its long-term extension study (ACH study 111-205). Data was collected from observational studies in patients to characterise the natural history of achondroplasia. Height data from untreated patients with achondroplasia in the same age range as the clinical studies was used as an historical control to assess the effect on height after up to 5 years of vosoritide treatment.

Patient demographics and baseline characteristics are shown in Table 3.

Table 3: Patient demographics and characteristics in ACH study 111-301 and ACH study 111-205

	ACH study 111-301		ACH study 111-205[b]
Parameter	Placebo (N=61)	15 µg/kg/day Voxzogo (N=60)	15 µg/kg/day Voxzogo (N=10)
Age at day 1 (years)			
Mean (SD)	9.06 (2.47)	8.35 (2.43)	8.54 (1.54)
Min, max	5.1, 14.9	5.1, 13.1	6.3, 11.1
Age at day 1, n (%)[a]			
≥ 5 to < 8 years	24 (39.3)	31 (51.7)	4 (40.0)
≥ 8 to < 11 years	24 (39.3)	17 (28.3)	5 (50.0)
≥ 11 to < 15 years	13 (21.3)	12 (20.0)	1 (10.0)
Tanner stage b, n (%)[a]			
I	48 (78.7)	48 (80.0)	10 (100.0)
> I	13 (21.3)	12 (20.0)	
Sex, n (%)[a]			
Male	33 (54.1)	31 (51.7)	4 (40.0)
Female	28 (45.9)	29 (48.3)	6 (60.0)
Weight (kg)			
Mean (SD)	24.62 (9.07)	22.88 (7.96)	25.13 (5.74)
Min, max	11.6, 68.9	13.6, 53.0	18.2, 36.4

max, maximum; min, minimum; SD, standard deviation.

[a] Percentages were calculated using the total number of patients in the full analysis set (N for each treatment group) as the denominator

[b] Analysis from 10 out of 35 patients who only received 15 mcg/kg/day in an open label, dose-escalation study and continued into the long-term extension ACH study 111-205

In ACH study 111-301, improvements in AGV and height Z-score from baseline were observed in patients treated with Voxzogo 15 µg/kg/day compared with placebo. Efficacy results are shown in Table 4.

Table 4: Results from placebo-controlled clinical trial

	Placebo (N=61)			Voxzogo 15 µg/kg daily (N=60[c])			Voxzogo vs. placebo
	Baseline	**Week 52**	**Change**	**Baseline**	**Week 52**	**Change**	**LS Mean difference in changes (95% CI)**
Annualised growth velocity (cm/year)							
Mean ± SD	4.06 ± 1.20	3.94 ± 1.07	-0.12 ± 1.74	4.26 ± 1.53	5.61 ± 1.05	1.35 ± 1.71	**1.57[a] (1.22, 1.93)** **(p = < 0.0001)[b]**
Height Z-score							
Mean ± SD	-5.14 ± 1.07	-5.14 ± 1.09	0.00 ± 0.28	-5.13 ± 1.11	-4.89 ± 1.09	0.24 ± 0.32	**0.28[a] (0.17, 0.39)** **(p = < 0.0001)[b]**

AGV, annualised growth velocity; 95% CI, 95% confidence interval; LS, least-square; SD, standard deviation.

[a] Difference is 15 µg/kg Voxzogo minus placebo.

[b] Two-sided p-value.

[c] Two patients in the Voxzogo group discontinued from the study before Week 52. The values for these 2 patients were imputed for this analysis.

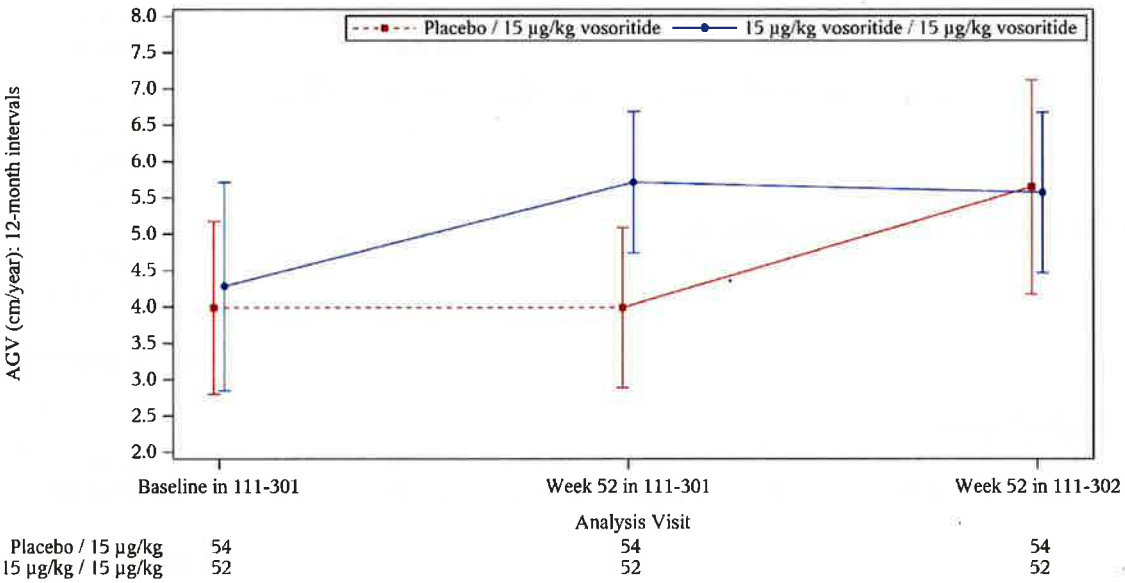
LS mean estimated from the ANCOVA (analysis of covariance) model adjusted for baseline differences between the two arms, analysis of covariance.

The benefit of improvement in AGV in favour of Voxzogo was consistent across all predefined subgroups analysed including sex, age group, Tanner stage, baseline height Z-score, and baseline AGV. In the subgroup of males Tanner stage > I, the point estimate of treatment effect was in favour of vosoritide however there were only 8 subjects in this subgroup (3 and 5 subjects in vosoritide and placebo arms, respectively).

The observed increase in growth occurred proportionally in both the spine and the lower limbs. There was no difference in bone mineral density after treatment with Voxzogo compared to placebo. During treatment with this medicinal product, the mean increase in bone age was comparable to the mean increase in chronological age, indicating no acceleration of bone maturation.

Figure 1 shows the effect of Voxzogo over the two-year period in the Voxzogo treatment group, as well as the effect in the placebo control group after receiving daily subcutaneous injections of Voxzogo for 52 weeks in the open label extension study. Improvements in AGV were maintained during continued Voxzogo therapy, with no evidence of tachyphylaxis.

Figure 1: Mean (±SD) 12-Month Interval AGV Over Time



The figure includes all subjects enrolled in the pivotal trial who had a height assessment at week 52 in the extension study. Solid lines represent treatment with vosoritide 15 ug/kg; dashed lines represent placebo. Baseline is defined as the last assessment before the first dose of active study drug (i.e. vosoritide) or Placebo in 111-301.
12-Month AGV at post-baseline visits is derived over the previous 12 months. For example, 12-Month Interval AGV at Week 52 111-302 = [(Height at Week 52 111-302 Visit- Height at Week 52 111-301 Visit)/(Date of Week 52 111-302 Visit - Date of Week 52 111-301 Visit)] x 365.25.

Open-label extension study
In the long-term extension study (ACH study 111-205), 10 patients were treated with Voxzogo 15 µg/kg/day dose continuously for up to 5 years. The mean (SD) improvement in AGV compared to baseline at 60 months was 1.34 (1.31) cm/year.

The gain in height after 5 years of treatment with 15 µg/kg/day of Voxzogo was compared with an age and sex matched historical control. The 5-year cross-sectional comparative analysis adjusted for baseline height differences, demonstrated, there was a statistically significant mean (95% CI) difference in height in favour of Voxzogo (9.08 [5.77, 12.38] cm; p=0.0002) compared with untreated patients with achondroplasia.

Paediatric population < 5 years

Paediatric patients aged ≥ 2 to < 5 years
Use in the age group 2 to < 5 is supported by evidence from studies in children aged 5 to 18 and children aged less than 5 years of age. The safety and efficacy profiles were similar between children aged 5 years and above and children aged 2 to < 5 years. An ongoing study (ACH study 111-206) is assessing the safety and efficacy of vosoritide in patients aged between 0 to < 5 years and has enrolled 62 patients by a 30 June 2020 data cut-off. Interim data from ACH study 111-206 showed a positive effect on growth in 4 patients aged ≥ 2 to < 5 years treated with vosoritide 15 µg/kg/day for 2 years. No data are available for children under the age of 2 years.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Voxzogo in one or more subsets of the paediatric population in achondroplasia (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Vosoritide is a modified recombinant human CNP. The 39 amino acid peptide analogue includes the 37 C terminal amino acids of the human CNP53 sequence plus the addition of 2 amino acids (Pro Gly) to convey resistant to neutral endopeptidase (NEP) degradation, resulting in prolonged half-life in comparison to endogenous CNP.

The pharmacokinetics of vosoritide were evaluated in a total of 58 patients aged 5 to 18 years with achondroplasia who received subcutaneous injections of vosoritide 15 µg/kg once daily for 52 weeks. The pharmacokinetics of vosoritide in 18 patients aged 2 to < 5 years old were comparable with older children.

Absorption

Vosoritide was absorbed with a median T_{max} of 15 minutes. The mean (± SD) peak concentration (C_{max}) and area under the concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration (AUC_{0-t}) observed after 52 weeks of treatment was 5 800 (±3 680), and 290 000 (± 235 000) pg-min/mL respectively. The bioavailability of vosoritide was not assessed in clinical studies.

Distribution

The mean (± SD) apparent volume of distribution after 52 weeks of treatment was 2 910 (± 1 660) mL/kg.

Biotransformation

The metabolism of vosoritide is expected to occur via catabolic pathways and be degraded into small peptide fragments and amino acids.

Elimination

The mean (± SD) apparent clearance after 52 weeks of treatment was 79.4 (53.0) mL/min/kg. The mean (± SD) half-life was 27.9 (9.9) minutes.

The inter-subject variability (coefficient of variation) in apparent clearance was 33.6 %.

Linearity/non-linearity

The increase in plasma exposure (AUC and C_{max}) with dose was greater than dose proportional across the dose range of 2.5 (0.17 times the recommended dose) to 30.0 µg/kg/day (twice the approved dose).

Special populations

No clinically significant differences in the vosoritide pharmacokinetics was observed based on age (0.9 to 16 years), sex, race or ethnicity.

Body weight
Body weight is the only significant covariate for vosoritide clearance or volume of distribution. The apparent clearance and volume of distribution of vosoritide increased with increasing body weight in patients with achondroplasia (9 to 74.5 kg). The proposed posology (see section 4.2) takes account of this deviation and recommends the use of doses above (in patients between 10 and 16 kg body weight), or below (in those above a body weight of 44 kg) the 15 µg/kg "standard dose" in order to enable a similar level of exposure across all weight-ranges.

Patients with renal and hepatic impairment
The safety and efficacy of vosoritide in patients with renal or hepatic impairment has not been evaluated. Based on the elimination mechanism, renal or hepatic impairment is not expected to alter the pharmacokinetics of vosoritide.

Drug interaction studies

In vitro cytochrome P450 (CYP) inhibition and induction studies indicated that vosoritide did not inhibit CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, or 3A4/5, nor induce CYP 1A2, 2B6, or 3A4/5 at clinically relevant concentrations. *In vitro* interaction studies also indicated that the potential for interaction with the drug-transporters OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, KATE2-K, BCRP, P-gp, and BSEP is low at clinically relevant concentrations.

5.3 Preclinical safety data

Adverse reactions not observed in clinical studies but seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels, and with possible relevance to clinical use.

Transient decreases in blood pressure and increases in heart rate were observed in healthy monkeys across multiple studies in doses of 28 to 300 µg/kg in a dose-related manner. Peak effects were typically observed within the first hour post dose and were generally asymptomatic. In some monkeys receiving higher doses of vosoritide, brief bouts of sternal/lateral recumbency or hypoactivity, were observed. These effects could be related to decreased blood pressure.

Adverse effects on body posture, bone shape, mobility, and bone strength were observed in normal animals in repeat-dose toxicity studies in rats and monkeys. In monkeys, the NOAEL for vosoritide is 25 µg/kg (mean C_{max} value of 1 170 pg/mL; approximately equivalent to the recommended human dose in a 20 kg human) when administered daily via subcutaneous injection for 44 weeks.

Carcinogenicity / mutagenicity

Carcinogenicity and genotoxicity studies have not been performed with vosoritide. Based on the mechanism of action, vosoritide is not expected to be tumorigenic.

Impairment of fertility

In a fertility and reproductive study in male and female rats at dose levels up to 540 µg/kg/day, vosoritide had no effect on mating performance, fertility, or litter characteristics.

Reproductive and developmental toxicity

Vosoritide was not associated with effects on reproductive performance, in utero or developmental parameters measured in rats and rabbits to investigate fertility, or embryo-foetal development in pre- and post-natal development studies.

Vosoritide was detected in the breast milk in rats.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder

Citric acid (E 330)
Sodium citrate (E 331)
Trehalose dihydrate

Mannitol (E 421)
Methionine
Polysorbate 80 (E 433)

Solvent

Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vials

2 years

Reconstituted solution

Chemical and physical stability has been demonstrated for 3 hours at 25°C.

From a microbiological point of view, unless the method of reconstitution precludes the risk of microbial contamination, the solution should be used immediately..

If not used immediately, Voxzogo must be administered within 3 hours of reconstitution (see section 4.2).

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

Voxzogo may be stored at room temperature below 30 °C for a single period up to 90 days, but not beyond the expiry date. Do not return Voxzogo to refrigerator after storage at room temperature.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Vosoritide 0.4 mg powder and solvent for solution for injection

Powder
2 mL vial (glass) with rubber stopper (bromobutyl) and white flip cap.

Solvent
Pre-filled syringe (glass) with plunger (bromobutyl) and tip cap with a luer lock and tamper evident seal containing 0.5 mL of water for injections.

Vosoritide 0.56 mg powder and solvent for solution for injection

Powder
2 mL vial (glass) with rubber stopper (bromobutyl) and magenta flip cap.

Solvent

Pre-filled syringe (glass) with plungers (bromobutyl) and tip cap with a luer lock and tamper evident seal containing 0.7 mL of water for injections.

Vosoritide 1.2 mg powder and solvent for solution for injection

Powder
2 mL vial (glass) with rubber stopper (bromobutyl) and grey flip cap.

Solvent
Pre-filled syringe (glass) with plungers (bromobutyl) and tip cap with a luer lock and tamper evident seal containing 0.6 mL of water for injections

Each carton contains:
- 10 vials of Voxzogo
- 10 pre-filled syringes of water for injections
- 10 individual single use needles (23 gauge, for reconstitution)
- 10 individual single use syringes (30 gauge, for administration)

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Preparation of Voxzogo for subcutaneous injection

- The correct Voxzogo strength and correct pre-filled syringe of solvent (reconstitution volume) should be confirmed based on the patient's body weight (see Table 1).
- All necessary ancillary supplies must be in place before starting.
  - Alcohol pads
  - Gauze or bandages
  - Sharps container
- The Voxzogo vial and solvent in a pre-filled syringe (water for injections) should be removed from the refrigerator and allowed to reach room temperature before reconstituting Voxzogo.
- The solvent needle must be attached to the solvent in the pre-filled syringe (water for injections).
- The entire solvent volume must be injected into the vial.
- The solvent in the vial should be gently swirled until the white powder is completely dissolved. The vial should not be shaken.
- The dosing volume of the reconstituted solution should be slowly withdrawn from the single use vial into a syringe.
- Once reconstituted this medicinal product is a clear, colourless to yellow liquid. The solution should not be used if discoloured or cloudy, or if particles are present.
- After reconstitution, Voxzogo can be held in the vial at a room temperature up to 25 °C for a maximum of 3 hours. The medicinal product contains no preservative.
- For administration, the required dose volume must be extracted from the vial using the supplied administration syringe (see Table 1).
- Each vial and pre-filled syringe are for single use only.
- Only the administration syringe provided should be used .

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

All needles and syringes should be disposed of in a sharps disposal container.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1577/001 10 x 0.4 mg Powder and solvent for solution for injection
EU/1/21/1577/002 10 x 0.56 mg Powder and solvent for solution for injection
EU/1/21/1577/003 10 x 1.2 mg Powder and solvent for solution for injection

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

▼本医薬品は、追加監視の対象である。これにより新たな安全性情報の迅速特定が可能となる。医療従事者は、副作用の疑いを報告することが求められている。副作用の報告方法については、セクション4.8を参照。

1. 医薬品名

Voxzogo 0.4 mg powder and solvent for solution for injection
Voxzogo 0.56 mg powder and solvent for solution for injection
Voxzogo 1.2 mg powder and solvent for solution for injection

2. 組成及び含量

Voxzogo 0.4 mg powder and solvent for solution for injection
各バイアルに vosoritide* 0.4 mg の粉末を含有する。
溶解後、各バイアルは vosoritide 0.4 mg を 0.5 mL（0.8 mg/mL に相当）に含有する。

Voxzogo 0.56 mg powder and solvent for solution for injection
各バイアルに vosoritide* 0.56 mg の粉末を含有する。
溶解後、各バイアルは vosoritide 0.56 mg を 0.7 mL（0.8 mg/mL に相当）に含有する。

Voxzogo 1.2 mg powder and solvent for solution for injection
各バイアルに vosoritide* 1.2 mg の粉末を含有する。
溶解後、各バイアルは vosoritide 1.2 mg を 0.6 mL（2 mg/mL に相当）に含有する。

*組換え DNA 技術を用いて大腸菌細胞で生産される。

添加物リストはセクション 6.1 参照のこと。

3. 剤形・性状

粉末及び注射用溶液用溶媒
白色～淡黄色の粉末、及び無色澄明の溶媒。

4. 臨床的特性

4.1 治療適応

Voxzogo は骨端線が閉鎖していない 2 歳以上の軟骨無形成症患者の治療に適応される。軟骨無形成症の診断は適切な遺伝子検査によって確認する必要がある。

4.2 用法・用量

Vosoritideによる治療は、成長障害又は骨格異形成の管理に適切な資格を持った医師によって開始・指示されること。

用量

可能な限り幼少期に治療を開始することが重要である。

推奨用量で投与されるvosoritideの用量は、患者の体重とvosoritide濃度による（表1を参照）。通常の投与量は15μg / kgである。 実用上の理由及び体重に関連するPKの変化（セクション5.2を参照）により、次の投与が推奨される。

表 1: 投与量の体重換算表

Body weight (kg)	Vosoritide 0.4 mg solvent (water for injections): 0.5 mL concentration: 0.8 mg/mL	Vosoritide 0.56 mg solvent (water for injections): 0.7 mL concentration: 0.8 mg/mL	Vosoritide 1.2 mg solvent (water for injections): 0.6 mL concentration: 2 mg/mL
	Daily injection volume (mL)		
10-11	0.30 mL		
12-16		0.35 mL	
17-21		0.40 mL	
22-32		0.50 mL	
33-43			0.25 mL
44-59			0.30 mL
60-89			0.35 mL
≥ 90			0.40 mL

治療期間

本治療は、さらなる成長の可能性がないことが 1.5cm /年未満の成長速度及び骨端線の閉鎖によって確認した時点で中止すること。

未投与

Vosoritideの投与時間を逃した場合、12時間以内に投与することが可能である。予定投与スケジュールから 12 時間以上経過している場合は投与しないこと。患者/介護者には、次の予定された用量を翌日継続するよう指示すること。

成長のモニタリング

患者は、体重、成長及び身体の発達をチェックするために、3～6 か月ごとに定期的にモニタリング及び評価を受けること。 投与量は、患者の体重に応じて調製すること（表 1 を参照）。

特定の背景を有する患者

腎又は肝機能障害のある患者

腎又は肝機能障害のある患者におけるvosoritideの安全性及び有効性は評価されていない。

小児人口

2歳未満の小児患者におけるVoxzogoの安全性及び有効性はまだ確立されていない。現在入手可能なデータはセクション4.8、5.1及び5.2に示したが、推奨用量に関する情報はない。

投与方法

Voxzogo は単回投与用皮下投与製剤である。本剤は溶解後 3 時間以内に投与すること。

投与前に、医学専門家は以下のことを行うこと:

- 介護者に本剤の調製方法と皮下投与に関して訓練する
- 介護者及び患者に血圧経過の兆候及び症状の認識について訓練する
- 介護者及び患者に血圧の症候性低下の場合に何をすべきかを伝える

患者と介護者に皮下投与部位をローテーションするように指示すること。推奨される注射部位は、大腿中部全面、へそから少なくとも 5 cm 離れた下腹部、臀部の上部又は上腕後部である。同じ注射部位に 2 日連続して投与しないこと。 発赤、膨張又は圧痛のある部位に注射しないこと。

注射時に十分に水分補給させていること。注射の約30分前に、軽食を食べ、コップ1杯の水分（水、牛乳、ジュースなど）を飲むことを勧める。これは、発現する可能性のある血圧低下（めまい、倦怠感、及び/又は吐き気）の兆候と症状を軽減するためである（セクション 4.4、血圧の影響を参照）。

可能であれば、毎日ほぼ同じ時間に投与すること。

投与前の本剤の調製に関する指示については、セクション 6.6 を参照。

4.3 禁忌

有効成分又はセクション 6.1 に記載されている添加剤のいずれかに対する過敏症。

4.4 使用に関する特別な警告及び注意

トレーサビリティ
生物学的医薬品のトレーサビリティを向上させるために、投与された医薬品の名前とバッチ番号を明確に記録すること。

血圧の影響
重大な心臓病又は血管疾患のある患者及び降圧薬を服用している患者は、市販前の臨床試験への参加から除外された。
血圧の潜在的な低下及び関連する症状（めまい、倦怠感、及び/又は吐き気）のリスクを減らすために、患者は注射時に十分に水分補給すること（セクション4.2及び4.8を参照）。

ナトリウム
本剤の投与量当たりのナトリウム含量は1 mmol（23 mg）未満であり、実質的に含まれるナトリウムはわずかである。

4.5 他の医薬品との相互作用及び他の相互作用形態

In vitro でシトクロム P450（CYP）阻害及び誘導研究、並びに *in vitro* トランスポーター阻害研究が実施され、医薬品が他の医薬品と併用された場合、vosoritide がヒトにおいて CYP 又はトランスポーターを介した薬物間相互作用を引き起こす可能性は低いことが示唆された。
他の相互作用の研究は行われていない。Vosoritide は遺伝子組換えヒトタンパク質であるため、薬物間相互作用の候補となる可能性はほとんどない。

4.6 受胎能、妊娠、乳汁分泌

妊娠
妊娠中の女性における vosoritide の使用経験はないか、限られた情報しかない。動物試験では、生殖毒性に関して直接的又は間接的な有害作用は示されていない（セクション 5.3 を参照）。 予防措置として、妊娠中の使用を避けることが望ましい。

母乳育児
動物試験で得られた薬力学的/毒物学的データでは、vosoritide は乳汁中からの排泄は認められていない（セクション 5.3 を参照）が、 新生児/乳児へのリスクを排除することはできないため、授乳中は vosoritide を投与しないこと。

受胎能力
動物試験では、雌雄の生殖能力に関する障害は認められていない（セクション 5.3 を参照）。

4.7　運転及び機械操作能力に与える作用

Voxzogo は、車の運転、サイクリング、機械使用の能力に中程度の影響を及ぼす。Vosoritide は、通常は軽度の一時的な血圧低下を引き起こす可能性があるが、失神、失神前、めまい、及び血圧低下の他の兆候や症状が副作用として報告されている。治療に対する患者の反応を考慮し、適切な場合は、注射後少なくとも 60 分間は、運転、サイクリング又は機械の使用を行わないように指示すること。

4.8　望ましくない作用

安全性プロファイルの概要

最も多い有害事象は、注射部位反応（85%）、嘔吐（27%）、低血圧（13%）であった。

副作用の表形式リスト

以下に本剤を投与された被験者で観察された副作用を列挙する。頻度はMedDRAの頻度分類に従う；極めて高頻度（≥ 1/10）；高頻度（≥ 1/100 to < 1/10）；低頻度（≥ 1/1 000 to < 1/100）；まれ（≥ 1/10 000 to < 1/1 000）；極めてまれ（< 1/10 000）；不明（利用可能なデータによる推定不能）。副作用は、重篤度が高い順に提示した。

表 2: ボソリチド投与群における副作用

SOC	非常に多い	多い
神経系障害		失神
		失神寸前の状態
		めまい
血管障害	低血圧 [a]	
胃腸障害	嘔吐	吐気
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応 [b]	疲労
臨床検査		アルカリホスファターゼ増加

[a] 低血圧には、症候性及び無症候性の血圧低下を含む。

[b] 注射部位反応には、注射部位紅斑、注射部位反応、注射部位腫脹注射部位蕁麻疹、就社部位内出血、注射部位そう痒感、注射部位出血、注射部位変色、注射部位硬結が含む。

選択された副作用の説明

低血圧

111-301試験では、本剤投与被験者の13%に一過性で介入なしに解消された血圧低下のイベントが報告された。 投与から発症するまでの時間の中央値は31（18～120）分で、分解能は31（5～90）分以内であった。 報告されたイベントは、主に、52週間の投与期間における投薬後の臨床訪問時の頻繁なバイタルサインのモニタリング期間中に特定された。また、被験者の2%に、めまいと嘔吐を伴う症候性のエピソードがあった。

注射部位反応

注射部位反応は、プラセボ群の被験者の82%と比較して、ボソリチド投与群の85%の被験者で報告された。本剤を投与され注射部位反応を経験した被験者は、52週間にわたって中央値7.5のイベントを報告したプラセボを投与された患者と比較して、中央値76のイベントを報告した。 最も一般的な注射部位反応（ボソリチド投与された被験者で少なくとも10%で発生）は、注射部位反応（73%）、注射部位紅斑（68%）、注射部位腫脹（38%）、及び注射部位蕁麻疹（13 %）。グレード2（中等度）の2例の被験者の5つのイベントを除いて、すべての注射部位反応は重症度がグレード1（軽度）

であった。なお、注射部位蕁麻疹の2つのイベントと注射部位小胞の1つのイベントを報告した2例の被験者の報告されたグレード2のイベントを含む。

免疫原性

本剤15 µg / kg / 日を投与され、最大240週間抗薬物抗体（ADA）の存在が評価された軟骨無形成症の131人の被験者のうち、ADAは被験者の35%で検出された。 ADAが検出された最も早い時期は85日目であった。すべてのADA陽性被験者は、抗ボソリチド中和抗体について陰性と判定された。過敏性副作用又は注射部位反応の数、期間、又は重症度と、ADA陽性又は平均ADA力価との間に相関関係は認められなかった。ADA陽性又は平均ADA力価と、12か月目の年間成長速度（AGV）又は身長Zスコアのベースラインからの変化との間に関連はなかった。本剤の血漿PK測定で検出された血清ADAの影響はなかった。

小児集団

2歳以上5歳未満の小児を対象とした臨床試験における本剤の安全性プロファイルは、年長の小児集団で観察された安全性プロファイルと同様であった（セクション5.1参照）。

副作用の疑いを報告する

医薬品承認後の副作用の疑いは、報告することが重要である。これにより、医薬品のベネフィット/リスクのバランスの継続的監視が可能となる。医療従事者は、Appendix Vに記載されている全国報告システムを用いて、副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

臨床試験においては、本剤の用量が 1 日 30µg/ kg を上限として探索された。 2 例の被験者において最大 5 週間、推奨される 1 日量である 15µg/ kg の最大 3 倍用量を投与したが、 予定用量よりも高用量に関連する徴候、症状又は副作用は観察されなかった。

なお、患者が必要以上に服用した場合、医療従事者に連絡すること。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法分類：骨疾患の治療薬、骨の構造やミネラルに影響を与えるその他の薬剤、ATCコード M05BX07

作用機序

本剤は修飾 C 型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）である。軟骨無形成症の患者では、線維芽細胞増殖因子受容体 3 *(Fgfr3)* 遺伝子の機能獲得型変異により軟骨内骨成長が抑制的に制御されている。本剤はナトリウム利尿ペプチド受容体 B（NPR-B）に結合し、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（細胞外シグナル調節キナーゼ 1 及び 2）（MAPK［ERK1/2］）経路を、線維肉腫セリン/スレオニンキナーゼ （RAF-1）で阻害することにより、FGFR3 の下流シグナル伝達を阻害する。その結果、本剤は CNP と同様に、軟骨細胞の増殖及び分化を促進する、軟骨内骨成長の正の調節因子として作用する。

薬物動態学的効果

本剤を用いた軟骨形成不全症小児患者の治療において、尿中環状グアノシン一リン酸（cGMP、NPR B 活性のバイオマーカー）濃度及び血清コラーゲン X 型マーカー（CXM、軟骨内骨化のバイオマーカー）のベースラインからの上昇が曝露依存性（AUC 及び C_{max}）に観察された。投与前のベースラインからの尿中 cGMP 濃度の上昇は、投与後最初の 4 時間以内に見られた。血清 CXM 濃度の中央値は、本剤の毎日投与の 29 日目までにベースラインを超えた。この効果は治療後 24 ヶ月を過ぎた後も維持された。本剤 1 日 1 回 15 μg/kg の投与にて、CXM によって示される成長板の活動は最大の上昇が達成され、尿中 cGMP を用いて測定された薬物活性は飽和に近い状態であった。

臨床的有効性及び安全性

*Fgfr3*遺伝子突然変異が確認された軟骨無形成症患者におけるvosoritideの有効性及び安全性について、無作為化二重盲検プラセボ対照の52週間の臨床試験（111-301試験）により評価した。111-301試験にて、患者は、本剤（60例）又はプラセボ（61例）のいずれかに無作為化され、本剤 15 μg/kgを1日1回皮下投与された。無作為化前に、すべての患者は少なくとも6か月間、軟骨無形成症の小児患者を対象とした観察試験（111-901試験）に登録され、この期間において、ベースラインの身長及びその他の治療前の成長評価が収集された。この試験は、52週間のプラセボ対照過去18か月に脚延長術を受けた患者又は試験期間に脚延長術を予定している患者は除外した。本試験は52週間のプラセボ対照治療期間と、これに続き全ての患者がvosoritideの投与を受ける非盲検継続試験からなっていた。主要有効評価エンドポイントは、プラセボと比較した第52週における年間成長速度（AGV）のベースラインからの変化であった。

非盲検用量漸増試験とその継続試験（111-205試験）においても、本剤1日1回15 μg/kgにて軟骨無形成症患者の治療を行った。軟骨無形成症の自然歴の特徴を明らかにするため、軟骨無形成症患者の観察研究からデータを収集した。年齢と性別を一致させたヒストリカルコントロールと比較した。本剤の臨床試験と同じ年齢層の未治療の軟骨無形成症患者の身長データをヒストリカルコントロールとして使用し、最大5年間、本剤による治療が身長へ与える効果について評価した。

人口統計学的特性及びベースライン特性を表3に示す。

表 3：111-301 及び 111-205 試験における人口統計学的特性及びベースライン特性

パラメータ	111-301 試験		111-205試験[b]
	プラセボ (N=61)	本剤 15 μg/kg (N=60)	本剤 15 μg/kg (N=10)
Day 1の年齢（歳）			
平均値 (SD)	9.06 (2.47)	8.35 (2.43)	8.54 (1.54)
最小値，最大値	5.1, 14.9	5.1, 13.1	6.3, 11.1
Day 1の年齢, n (%)[a]			
5～8歳未満	24 (39.3)	31 (51.7)	4 (40.0)
8～11歳未満	24 (39.3)	17 (28.3)	5 (50.0)
11～15歳未満	13 (21.3)	12 (20.0)	1 (10.0)
タナーステージ, n (%)[a]			
1	48 (78.7)	48 (80.0)	10 (100.0)
＞1	13 (21.3)	12 (20.0)	
性別, n (%)[a]			
男児	33 (54.1)	31 (51.7)	4 (40.0)
女児	28 (45.9)	29 (48.3)	6 (60.0)
体重 (kg)			
平均値 (SD)	24.62 (9.07)	22.88 (7.96)	25.13 (5.74)
最小値，最大値	11.6, 68.9	13.6, 53.0	18.2, 36.4

SD, 標準偏差

[a] パーセンテージは、最大の解析対象集団（各治療群の N）を分母として算出した

[b] 10 例は非盲検用量漸増試験 35 例のうち、本剤 15 μg/kg/日のみにて投与され、111-205 継続試験に参加した患者である。

111-301試験では、15 μg/kg/日にてVoxzogoを投与した患者において、プラセボと比較して、AGV及び身長Zスコアのベースラインからの改善が認められた。有効性の結果を表4に示す。

表 4:プラセボ対照試験の結果

	プラセボ (N=61)			本剤 15 μg/kg 1 日 1 回 (N=60[c])			本剤対プラセボ
	ベースライン	52 週目	変化量	ベースライン	52 週目	変化量	変化量の LS 平均値の差 (95% CI)
年間成長速度 (cm/年)							
平均値 ± SD	4.06 ± 1.20	3.94 ± 1.07	-0.12 ± 1.74	4.26 ± 1.53	5.61 ± 1.05	1.35 ± 1.71	**1.57[a] (1.22, 1.93) (p = < 0.0001)[b]**
身長 Z スコア							
平均値 ± SD	-5.14 ± 1.07	-5.14 ± 1.09	0.00 ± 0.28	-5.13 ± 1.11	-4.89 ± 1.09	0.24 ± 0.32	**0.28[a] (0.17, 0.39) (p = < 0.0001)[b]**

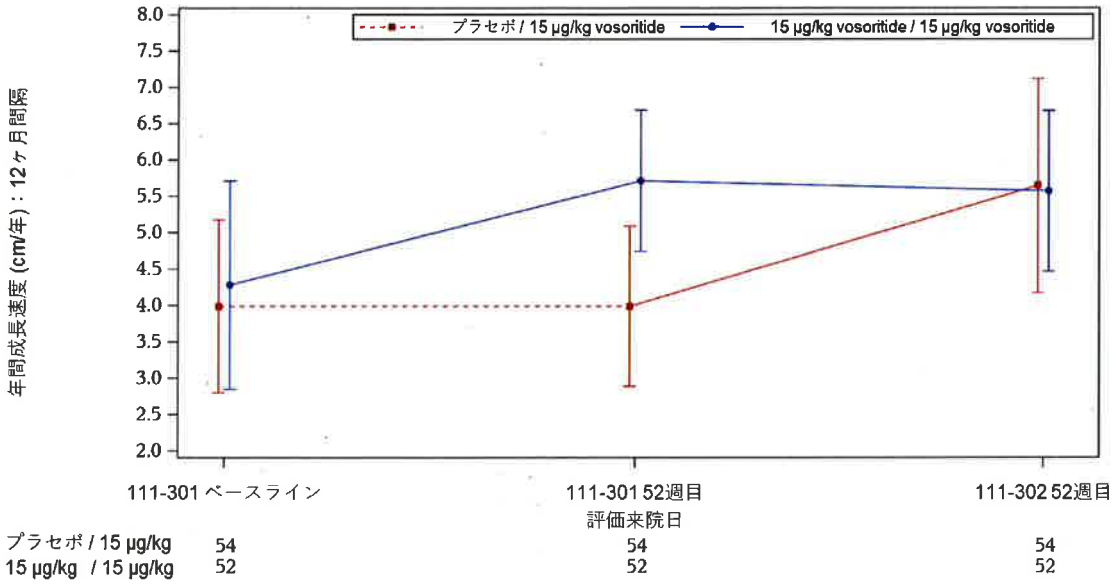
95% CI、95%信頼区間。LS、最小二乗。Max、最大値。Min、最小値。SD、標準偏差。
[a] 差は、本剤 15 μg/kg からプラセボを引いたものである。
[b] 両側 p 値。
[c] 本剤群 2 例が第 52 週より前に試験を中止した。当該中止例の値は、本分析に組み入れられた。
LS 平均値は、2 つの治療群間のベースラインの差を補正した ANCOVA （共分散の分析）モデルから推定された。

サブグループ分析により、性別、年齢層、タナー分類、ベースラインの身長 Z スコア、ベースライン AGV 等、分析したすべての事前定義済みサブグループにおいて、95%信頼区間が重なり、本剤による一貫した AGV の改善が認められた。タナー分類 II 以上の男児のサブグループにおいて、治療効果の点推定値は本剤を支持する結果となったが、このサブグループの例数は 8 例であった（本剤群 3 例、プラセボ群 5 例）。

観察された成長速度の上昇は、脊椎及び下肢の両方で比例して発生した。プラセボと比較した本剤による治療後の骨密度の違いはなかった。本剤による治療期間中、骨年齢の平均増加は暦年齢の平均増加に相当しており、骨成熟の加速がないことを示している。

図 1 は、本剤 1 日 1 回投与の非盲検継続試験における、2 年間における、本剤治療群での本剤の効果、及びプラセボ対照群における効果を示す。

図 1： 12 ヶ月間隔での年間成長速度平均値（±SD）の推移



図は、主要な第 3 相 111-301 試験に登録された患者のうち、継続試験の 52 週目に身長の評価を受けたすべての患者を含む。実線は vosoritide 15 µg/kg による治療、破線はプラセボを表す。ベースラインとは、111-301 試験において、実薬（vosoritide）またはプラセボの初回投与前の最後の評価と定義される。
ベースライン後の来院時における 12 ヶ月間の年間成長速度は、来院時前の 12 ヶ月間で算出される。例えば、111-302 の 52 週目における 12 ヶ月間隔の年間成長速度＝[（111-302 の 52 週目受診時の身長 - 111-301 の 52 週目受診時の身長）/（111-302 の 52 週目受診時の日付 - 111-301 の 52 週目受診時の日付）]×365.25 となる。

非盲検継続試験
継続試験（111 205試験）において、10例の患者を本剤15 µg/kgを毎日投与して継続的に5年間治療した。60か月の時点でベースラインと比較したAGVにおける平均（SD）改善は、1.34（1.31）cm/年であった。

本剤15 µg/kg投与から5年後の身長の増加を、年齢と性別を一致させたヒストリカルコントロールと比較した。ベースラインの身長の差で補正した5年間の横断的比較分析にて、未治療の軟骨無形成症患者と比較して、本剤の効果を支持する統計学的に有意な身長の平均（95% CI）差が示された（9.08 [5.77、12.38] cm、p=0.0002）。

<u>5 歳未満の小児軟骨無形成症患者集団</u>

2～5 歳未満の軟骨無形成症患者
2 歳から 5 歳未満の年齢層での使用は、5 歳から 18 歳までの小児における試験及び 5 歳未満の小児を対象とした試験で得られたエビデンスによって支持される。安全性と有効性のプロファイルは、5 歳以上の小児と、2 歳から 5 歳未満の小児において同様であった。継続中の試験（111-206）では、0 歳から 5 歳未満の患者を対象に vosoritide の安全性と有効性を評価しており、2020 年 6 月 30 日のデータカットオフまでに 62 名の患者を登録した。111-206 試験の中間データでは、2 歳～5 歳未満の患者 4 名に vosoritide 15µg/kg を毎日 2 年間投与し、成長に対する有効性が認められた。なお、2 歳未満の小児に対するデータはない。

欧州医薬品庁は、軟骨無形成症の小児集団のうち1つ以上の部分集団を対象としたVoxzogoの試験結果の提出義務を延期した（小児への使用に関する情報はセクション4.2を参照）。

5.2 薬物動態学的特性

本剤は修飾C型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）である。この39アミノ酸からなるペプチドアナログは、ヒトCNP53のC末端側37アミノ酸にアミノ酸2残基（Pro-Gly）を付加したもので、中性エンドペプチダーゼ（NEP）による分解に抵抗性を示し、内在性のCNPと比較して半減期が長い。

5歳から18歳までの軟骨無形成症の患者58名を対象に，本剤15 μg/kgを1日1回、52週間にわたって皮下注射し、本剤の薬物動態を評価した。2～5歳未満の患者18名における本剤の薬物動態は、5歳以上の患者と同様であった。

吸収

Vosoritideの吸収についてT_{max}の中央値は15分であった。52週間治療後の最高血漿中濃度の平均値（±SD）及び0時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）は、それぞれ5800（±3680）pg/mL、及び290000（±235000）pg-min/mLであった。

分布

52週間治療後の見かけの分布容積の平均値（±SD）は2910（±1660）mL/kgであった。

代謝

本剤は、異化経路を通じて代謝され、小さなペプチド断片及びアミノ酸に分解されると推察される。

排泄

52週間治療後の見かけのクリアランスの平均値（±SD）は79.4（53.0）mL/min/kgであった。
患者間の半減期の平均値（±SD）は27.9（9.9）分であった。見かけのクリアランスの患者間のばらつき（変動係数）は33.6%だった。

線形性／非線形性

2.5 μg/kg/日（推奨用量の0.17倍）から30.0 μg/kg/日（承認用量の2倍）までの用量範囲において、投与量に応じた血漿中曝露量の増加（AUCおよびCmax）は用量比例以上の値を示した。

特殊な患者集団

年齢（0.9～16歳）、性別、人種、民族による本剤の薬物動態の臨床的に有意な違いは認められなかった。

体重
体重は本剤のクリアランスおよび分布容積に対する唯一の有意な共変量である。軟骨無形成症の患者（9～74.5kg）では、体重の増加に伴い、本剤の見かけのクリアランスおよび分布容積が増加した。提案のポソロジー（セクション4.2参照）では、この乖離を考慮し、すべての体重で同程度の曝露となるよう、体重10～16kgの患者においては「標準用量」（15 μg/kg）以上、体重44kg以上の患者においては「標準用量」以下の用量を使用することを推奨している。

腎障害および肝障害のある患者
腎障害や肝障害のある患者における本剤の安全性と有効性は評価されていない。排泄メカニズムに基づき、腎障害や肝障害が本剤の薬物動態を変化させることはないと考えられる。

薬物相互作用

シトクロム P450 (CYP) 阻害及び誘導試験（*in vitro*）において、本剤は臨床的に意義のある濃度で CYP 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、又は 3A4/5 を阻害せず、また CYP 1A2、2B6、又は 3A4/5 を誘導することもなかった。輸送試験（*in vivo*）において、本剤は臨床的に意義のある濃度で薬物輸送体 OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BCRP、P-gp、又は BSEP と相互作用する可能性は低いことが示された。

5.3 非臨床試験に基づく安全性情報

臨床試験では観察されていないが、臨床曝露レベルと同様の曝露レベルを受けた動物で見られ、臨床使用に関連する可能性がある。

健康なサルについて複数の試験において28～300 µg/kgの用量で用量依存的に血圧の一時的低下及び心拍数の代償的増加が観察された。一般的に投与後の最初の 1 時間以内にピーク効果が観察され、概して無症状であった。短時間発生する胸を地面につけて腹ばいになる姿勢/横向きに寝る姿勢又は自発運動の抑制が本剤を高用量投与した一部のサルで観察された。これらの影響は、血圧の低下と関連がある可能性がある。

ラット及びサルにおける反復投与毒性試験では正常動物において、過度の骨成長によると考えられる姿勢、骨の形状、可動性、及び骨強度への副作用が観察された。健康な成体サルにおける本剤の無毒性量は、44 週間皮下注射で毎日投与した場合、25 µg/kg である（平均 C_{max}（最大血漿中濃度）は 1170 pg/mL、20kg のヒトに 15 µg/kg にて投与した場合にほぼ相当する。

がん原性／変異原性

本剤のがん原性および遺伝毒性試験は行われていない。作用機序より、本剤は腫瘍原性を有しないと考えられる。

妊孕性への影響

最大 540 µg/kg/day 用量の雄又は雌のラットにおける生殖試験において、本剤は交尾行動、生殖能力又は同腹特性に対する効果はなかった。

生殖発達毒性

受胎能の評価試験、及び胚から胎児の発生に関する出生前後の発生試験において、本剤は生殖能、子宮内又は生後の発達指標に対する影響とは関連性がなかった。
本剤はラットの母乳から検出された。

6. 医薬品特性

6.1 添加物リスト

凍結乾燥製剤

クエン酸水和物（E 330）
クエン酸ナトリウム水和物 （E 331）
トレハロース水和物
マンニトール（E 421）
メチオニン
ポリソルベート 80（E 433）

添付溶解液

注射用水

6.2 配合禁忌

本剤はセクション 6.6 に記載されている以外の他剤と混合しないこと。

6.3 保管期間

未開封バイアル

2 年

再溶解後の薬液

物理化学的安定性は、25℃ で 3 時間保障されている。

微生物学的観点から、再溶解の方法が微生物汚染のリスクを排除しない限り、再溶解後の薬液は直ちに使用されるべきである。

直ちに使用しない場合、ボックスゾゴは再溶解後3時間以内に注射しなければならない（セクション 4.2 参照）。

6.4 保管上の特別な注意

凍結を避け、冷蔵庫（2 ℃ – 8 ℃）で保管する。

遮光するため、箱のまま保管する。

ボックスゾゴは、30 ℃ 以下の室温で 90 日間保存できるが、有効期限を超えてはいけない。 室温保管後は、冷蔵庫に戻してはいけない。

再溶解後の保存条件はセクション 6.3 参照。

6.5 容器の性質及び内容

ボソリチド 0.4 mg 粉末及び添付溶解液

凍結乾燥製剤
ガラス製 2 mL バイアル、ブロモブチルゴム栓、白色のフリップオフキャップ

添付溶解液

0.5mL 注射用水を充填したガラス製プレフィルドシリンジ、ブロモブチルゴム製プランジャー、ルアーロック及び不正開封防止シール付きチップキャップ

ボソリチド 0.56 mg 粉末及び添付溶解液

凍結乾燥製剤
ガラス製 2 mL バイアル、ブロモブチルゴム栓、赤紫色のフリップオフキャップ

添付溶解液
0.7mL 注射用水を充填したガラス製プレフィルドシリンジ、ブロモブチルゴム製プランジャー、ルアーロック及び不正開封防止シール付きチップキャップ

ボソリチド 1.2 mg 粉末及び添付溶解液

凍結乾燥製剤
ガラス製 2 mL バイアル、ブロモブチルゴム栓、濃灰色のフリップオフキャップ

添付溶解液
0.6mL 注射用水を充填したガラス製プレフィルドシリンジ、ブロモブチルゴム製プランジャー、ルアーロック及び不正開封防止シール付きチップキャップ

製剤箱の内容物：
- ボックスゾゴ　10 バイアル
- 溶解溶液入りプレフィルドシリンジ　10 本
- 使い捨て注射針　10 本　（23 ゲージ、溶解用）
- 使い捨て用注射針　10 本　（30 ゲージ、投与用）

6.6　破棄及びその他の取り扱いについての特別な注意

ボックスゾゴ皮下注射の準備

- 患者体重に基づいて、適切なボックスゾゴ含量と適切な添付溶解液量を確認する（表 1 参照）。
- 開始する前に、以下の必要なすべての投与機器を用意する。
  - アルコール面
  - ガーゼ又は絆創膏
  - シャープスコンテナー
- 溶解用注射針は、注射用水が入ったプレフィルドシリンジと完全に接続させること。
- 溶解液は全量をバイアルに注入すること。
- バイアルに注入した溶解液は、白い粉末が完全に溶解するまで穏やかに回転させること。バイアルを振らないこと。
- 溶解した溶液の投与量は、バイアルから使い捨てシリンジに入るようにゆっくりとシリンジを引くこと。
- 溶解後、本剤は無色透明から黄色の液体となる。変色又は曇っている場合、又は粒子が確認された場合は溶液を使用しないこと。
- 溶解後、ボックスゾゴは最高 25℃の室温で最大 3 時間保持できる。なお、本剤には防腐剤は含まれていない。
- 投与の際は、付属の投与用シリンジを使用し、必要な投与量をバイアルから注入すること（表 1 参照）。
- 各バイアルとプレフィルドシリンジは 1 回限りの使用とすること。
- 付属の投与用シリンジのみを使用すること。

廃棄方法

すべての針と注射器は、廃棄用シャープコンテナーに廃棄すること。

7. 製造販売業者

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
Ireland

8. 販売承認番号

EU/1/21/1577/001 10 x 0.4 mg Powder and solvent for solution for injection
EU/1/21/1577/002 10 x 0.56 mg Powder and solvent for solution for injection
EU/1/21/1577/003 10 x 1.2 mg Powder and solvent for solution for injection

9. 初回承認／承認更新日

初回承認日：

10. 本文の改定日

本医薬品の詳細情報は、欧州医薬品庁ウェブサイト（https://www.ema.europa.eu.）を参照のこと。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use VOXZOGO safely and effectively. See full prescribing information for VOXZOGO.

VOXZOGO (vosoritide) for injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2021

----------INDICATIONS AND USAGE----------
VOXZOGO is a C type natriuretic peptide (CNP) analog indicated to increase linear growth in pediatric patients with achondroplasia who are 5 years of age and older with open epiphyses. This indication is approved under accelerated approval based on an improvement in annualized growth velocity. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s). (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Ensure adequate food and fluid intake prior to administration. (2.1)
- Recommended dosage is based on patient's weight. Administer subcutaneously once daily. (2.2)
- Reconstitute prior to use. The injection volume is based on both patient's weight and concentration of reconstituted VOXZOGO. (2.2)
- Monitor growth and adjust dosage according to body weight. Permanently discontinue upon closure of epiphyses. (2.3)
- See full prescribing information for preparation and administration instructions. (2.4)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
For injection: 0.4 mg, 0.56 mg, or 1.2 mg lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
Risk of Low Blood Pressure: Transient decreases in blood pressure have been reported. (5.1)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions (>10%) are injection site erythema, injection site swelling, vomiting, injection site urticaria, arthralgia, decreased blood pressure, and gastroenteritis. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact BioMarin Pharmaceutical Inc. at 1-866-906-6100, or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
Renal Impairment Not recommended in patients with eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2. (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 11/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Important Instructions Prior to Administration of VOXZOGO
2.2 Recommended Dosage and Administration
2.3 Growth Monitoring
2.4 Preparation and Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Risk of Low Blood Pressure
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.6 Renal Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

VOXZOGO is indicated to increase linear growth in pediatric patients with achondroplasia who are 5 years of age and older with open epiphyses. This indication is approved under accelerated approval based on an improvement in annualized growth velocity *[see Clinical Studies (14)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Instructions Prior to Administration of VOXZOGO

To reduce the risk of low blood pressure and its associated signs and symptoms, instruct the caregiver and patient that the patient should *[see Warnings and Precautions (5.1)]*:

- Have adequate food intake prior to VOXZOGO administration.
- Drink approximately 240-300 mL of fluid in the hour prior to VOXZOGO administration.

2.2 Recommended Dosage and Administration

The recommended dosage of VOXZOGO is based on the patient's actual body weight (see Table 1). VOXZOGO is administered by subcutaneous injection once daily *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Inject VOXZOGO at approximately the same time each day, if possible. The volume of VOXZOGO to be administered (injection volume) is based on the patient's actual body weight and the concentration of reconstituted VOXZOGO (0.8 mg/mL or 2 mg/mL) (Table 1). VOXZOGO must be reconstituted prior to use *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Table 1: Recommended VOXZOGO Daily Dosage and Injection Volume

Actual Body Weight	Vial Strength for Reconstitution*	Dose	Injection Volume
10-11 kg	0.4 mg	0.24 mg	0.3 mL
12-16 kg	0.56 mg	0.28 mg	0.35 mL
17-21 kg	0.56 mg	0.32 mg	0.4 mL
22-32 kg	0.56 mg	0.4 mg	0.5 mL
33-43 kg	1.2 mg	0.5 mg	0.25 mL
44-59 kg	1.2 mg	0.6 mg	0.3 mL
60-89 kg	1.2 mg	0.7 mg	0.35 mL
≥90 kg	1.2 mg	0.8 mg	0.4 mL

*The concentration of vosoritide in reconstituted 0.4 mg vial and 0.56 mg vial is 0.8 mg/mL. The concentration of vosoritide in reconstituted 1.2 mg vial is 2 mg/mL.

Missed dose

If a dose of VOXZOGO is missed, it can be administered within 12 hours of the scheduled time of administration. Beyond 12 hours, skip the missed dose and administer the next daily dose according to the usual dosing schedule.

2.3 Growth Monitoring

Monitor and assess patient body weight, growth, and physical development regularly every 3-6 months. Adjust the dosage according to the patient's actual body weight *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Permanently discontinue VOXZOGO upon confirmation of no further growth potential, indicated by closure of epiphyses.

2.4 Preparation and Administration

Reconstitute VOXZOGO before administration using the provided diluent syringe containing Sterile Water for Injection, USP (see Reconstitution Instructions below).

Caregivers may inject VOXZOGO subcutaneously after proper training by a healthcare professional on the preparation and administration of VOXZOGO *[see Instructions for Use]*.

Reconstitution Instructions

- Select the correct VOXZOGO strength and prefilled diluent syringe co-pack based on the patient's actual body weight *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
- Remove VOXZOGO vial and prefilled diluent syringe (Sterile Water for Injection, USP) from the refrigerator and allow the vial and prefilled diluent syringe to reach room temperature before reconstituting VOXZOGO.
- Attach the diluent needle provided with ancillary supplies to the diluent prefilled syringe.
- Inject the entire diluent prefilled syringe volume into the vial.
- Gently swirl the diluent in the vial until the white powder is completely dissolved. Do not shake.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. Once reconstituted VOXZOGO is a clear, colorless to yellow liquid. The solution should not be used if discolored or cloudy, or if particles are present. The concentration of reconstituted solution is 0.8 mg/mL or 2.0 mg/mL.
- After reconstitution, VOXZOGO can be held in the vial at a room temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F) for a maximum of 3 hours.
- For administration, extract the required dose volume from the vial using the supplied administration syringe *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Discard any unused portion. Do not pool unused portions from the vials. Do not administer more than 1 dose from a vial. Do not mix with other medications.

Instructions for Subcutaneous Administration

See the Instructions for Use document for detailed, illustrated instructions.

- Ensure patients have had adequate food and fluid intake prior to VOXZOGO administration *[see Dosage and Administration (2.1)]*. Slowly withdraw the dosing volume of the reconstituted VOXZOGO solution from the single-dose vial into a syringe.

- Rotate sites for subcutaneous injections.
- The recommended injection sites for VOXZOGO are: the front middle of the thighs, the lower part of the abdomen at least 2 inches (5 centimeters) away from the navel, top of the buttocks or the back of the upper arms. The same injection area should not be used on two consecutive days. Do not inject VOXZOGO into sites that are red, swollen, or tender.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For Injection: 0.4 mg, 0.56 mg, or 1.2 mg as a white to yellow lyophilized powder for reconstitution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Low Blood Pressure

Transient decreases in blood pressure were observed in clinical studies of VOXZOGO. Subjects with significant cardiac or vascular disease and patients on anti-hypertensive medicinal products were excluded from participation in VOXZOGO clinical trials. To reduce the risk of a decrease in blood pressure and associated symptoms (dizziness, fatigue and/or nausea), instruct patients to be well hydrated and have adequate food intake prior to administration of VOXZOGO *[see Dosage and Administration (2.1) and Adverse Reactions (6.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Risk of Low Blood Pressure *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

VOXZOGO was studied in a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in 121 subjects with achondroplasia (Study 1) *[see Clinical Studies (14)]*.

The subjects' ages ranged from 5.1 to 14.9 years with a mean of 8.7 years. Sixty four (53%) subjects were male and 57 (47%) were female. Overall, 86 (71%) subjects were White, 23 (19%) were Asian, 5 (4%) were Black or African American, and 7 (6%) were classified as "multiple" race. The demographic and baseline characteristics were balanced between treatment groups. The subjects received either VOXZOGO 15 mcg/kg, or placebo administered subcutaneously once daily.

Table 2 shows adverse reactions that occurred in ≥5% of patients treated with VOXZOGO and at a percentage greater than placebo.

Table 2: Adverse Reactions that Occurred in ≥5% of Patients Treated with VOXZOGO and at a Percentage Greater than Placebo in Study 1*

Adverse Reaction	**Placebo** (N=61) **n (%)**	**VOXZOGO** (N=60) **n (%)**
Injection site erythema	42 (69%)	45 (75%)
Injection site swelling	22 (36%)	37 (62%)
Vomiting	12 (20%)	16 (27%)
Injection site urticaria	6 (10%)	15 (25%)
Arthralgia	4 (7%)	9 (15%)
Decreased blood pressure	3 (5%)	8 (13%)
Gastroenteritis[a]	5 (8%)	8 (13%)
Diarrhea	2 (3%)	6 (10%)
Dizziness[b]	2 (3%)	6 (10%)
Ear pain	3 (5%)	6 (10%)
Influenza	3 (5%)	6 (10%)
Fatigue[c]	2 (3%)	5 (8%)
Seasonal allergy	1 (2%)	4 (7%)
Dry skin	0	3 (5%)

Abreviations: N, total number of subjects in the treatment arm; n, number of subjects with the adverse reaction; %, percent of subjects with the adverse reaction.

* Includes adverse reactions occurring more frequently in the vosoritide arm and with a risk difference of ≥5% (i.e., difference of >2 subjects) between treatment arms

[a] Includes the preferred terms: gastroenteritis and gastroenteritis, viral

[b] Includes the preferred terms: dizziness, presyncope, procedural dizziness, vertigo

[c] Includes the preferred terms: fatigue, lethargy, malaise

Discussion of Selected Adverse Reactions

Decreased blood pressure

Eight (13%) of 60 subjects treated with VOXZOGO had a total of 11 events of transient decrease in blood pressure compared to 3 (5%) of 61 subjects on placebo, identified predominantly during periods of frequent monitoring at clinical visits after dosing over a 52-week treatment period. The median time to onset from injection was 31 (18 to 120) minutes with resolution within 31 (5 to 90) minutes in VOXZOGO-treated subjects. Two out of 60 (3%) VOXZOGO-treated subjects each had one symptomatic episode of decreased blood pressure with vomiting and/or dizziness compared to 0 of 61 (0%) subjects on placebo.

Injection site reactions

Injection site reactions occurred in 51 (85%) subjects receiving VOXZOGO and 50 (82%) subjects receiving placebo over a 52 week period of treatment. Injection site reactions included the preferred terms injection site erythema, injection site reaction, injection site swelling, injection site urticaria, injection site pain, injection site bruising, injection site pruritus, injection site hemorrhage, injection site discoloration, and injection site induration. Over a 52 week period, 51 (85%) of 60 subjects receiving VOXZOGO

experienced a total of 6983 events of injection site reactions, while 50 (82%) of 61 subjects receiving placebo experienced a total of 1776 events of injections site reactions, representing 120.4 events per person/year exposure and 29.2 per person/year exposure, respectively. One injection site reaction event could have been associated with one or more injection site reaction symptoms (e.g., injection site swelling, injection site erythema, injection site urticaria, etc.). Two subjects in the VOXZOGO arm discontinued treatment due to adverse reactions of pain and anxiety with injections.

6.2 Immunogenicity

As with all peptides, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

Of 131 subjects who were treated with VOXZOGO 15 mcg/kg/day and evaluable for the presence of anti-drug antibodies (ADA) for up to 240 weeks, ADA were detected in 35% (46/131). The earliest time to ADA development was day 85. All ADA-positive subjects tested negative for anti-vosoritide neutralizing antibodies. There was no correlation between the number, duration, or severity of hypersensitivity adverse reactions or injection site reactions and ADA positivity or mean ADA titer. There was no association between ADA positivity or mean ADA titer and change from baseline in annual growth velocity (AGV) or height Z-score at month 12. There was no impact of serum ADA detected on the plasma PK measurements of vosoritide.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on vosoritide use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, there was no evidence of embryo-fetal toxicity or congenital malformations when pregnant rats and rabbits were administered vosoritide subcutaneously at doses equivalent to 14-times and 200-times, respectively, the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) *(see Data)*.

The estimated background risk of major birth defects for the indicated population is higher than the general population. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data
In an embryofetal developmental toxicity study in rats, vosoritide was administered at 90, 270, 540 mcg/kg once daily by subcutaneous injection during the period of major organogenesis from gestation day (GD) 6 – 17. There were no effects on maternal animals or on embryofetal development at the highest dose administered (14-times the exposure at the MRHD).

In an embryofetal developmental toxicity study in rabbits, vosoritide was administered at 45, 135, 240 mcg/kg once daily by subcutaneous injection during the period of major organogenesis (GD 7 – 19). No effects were observed in maternal animals or on embryofetal development at the highest dose administered (200-times the exposure at the MRHD).

In a pre- and postnatal toxicity study in rats, vosoritide was administered at 90, 270, and 540 mcg/kg once daily by subcutaneous injection during the period of major organogenesis and continuing to weaning (GD 6 through postpartum day 20). There were no effects on maternal animals, including maintenance of pregnancy, parturition, or care of offspring, and no effects were noted on offspring growth and development or ability to reproduce at the highest dose (14-times the exposure at the MRHD).

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of vosoritide in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Vosoritide is present in rat milk. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VOXZOGO and any potential adverse effects on the breastfed child from VOXZOGO or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of VOXZOGO have been established in pediatric patients aged 5 years and older for the improvement in linear growth in patients with achondroplasia. Use of VOXZOGO for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in pediatric patients aged 5 years and older *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14)]*.

Safety and effectiveness of VOXZOGO in pediatric patients with achondroplasia below the age of 5 years have not been established.

8.6 Renal Impairment

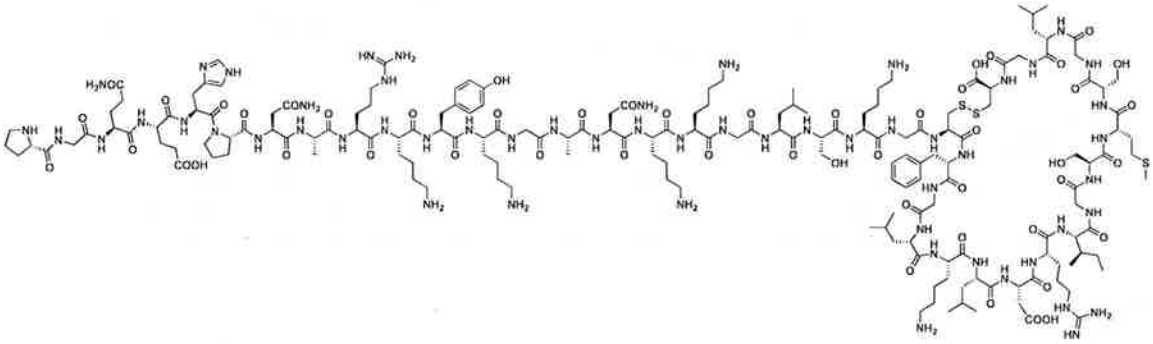
The influence of renal impairment on the pharmacokinetics of VOXZOGO has not been evaluated. No dosage adjustment is needed for patients with eGFR $\geq$ 60 mL/min/1.73 m^2. VOXZOGO is not recommended for patients with eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2.

11 DESCRIPTION

VOXZOGO contains vosoritide, a human C type natriuretic peptide (CNP) analog. Vosoritide is a 39 amino acid peptide. Its amino acid sequence includes the 37 C terminal amino acids of the human CNP53 sequence plus Pro Gly on the N terminus to convey resistance to neutral endopeptidase (NEP) degradation. Vosoritide is manufactured from *Escherichia coli* using recombinant DNA technology. Vosoritide has a chemical formula of $C_{176}H_{290}N_{56}O_{51}S_3$ with a molecular weight of 4.1 kDa.

Vosoritide has the structural formula shown in Figure 1.

Figure 1



VOXZOGO (vosoritide) for injection, is a sterile, preservative-free white-to-yellow lyophilized powder, for subcutaneous administration after reconstitution with Sterile Water for Injection, USP.

VOXZOGO is provided as a single-dose vial containing 0.4 mg, 0.56 mg, or 1.2 mg of vosoritide per vial. A pre-filled syringe containing Sterile Water for Injection, USP for use as a diluent is also provided. The contents of each single dose vial are summarized by strength in Table 3. The product contains no preservative.

Table 3: Contents of VOXZOGO

Strength	Inactive Ingredients per Vial
VOXZOGO 0.4 mg	Trehalose dihydrate (29.01 mg), mannitol (7.5 mg), sodium citrate dihydrate (0.54 mg), methionine (0.36 mg), citric acid monohydrate (0.14 mg), and polysorbate 80 (0.025 mg). After reconstitution with 0.5 mL Sterile Water for Injection USP, the resulting concentration is 0.4 mg/0.5 mL of vosoritide and the nominal deliverable volume is 0.4 mL.
VOXZOGO 0.56 mg	Trehalose dihydrate (40.61 mg), mannitol (10.50 mg), sodium citrate dihydrate (0.76 mg), methionine (0.51 mg), citric acid monohydrate (0.20 mg), and polysorbate 80 (0.035 mg). After reconstitution with 0.7 mL Sterile Water for Injection USP, the resulting concentration is 0.56 mg/0.7 mL of vosoritide and the nominal deliverable volume is 0.6 mL.
VOXZOGO 1.2 mg	Trehalose dihydrate (34.81 mg), mannitol (9 mg), sodium citrate dihydrate (0.65 mg), methionine (0.44 mg), citric acid monohydrate (0.17 mg), and polysorbate 80 (0.030 mg). After reconstitution with 0.6 mL Sterile Water for Injection USP, the resulting concentration is 1.2 mg/0.6 mL of vosoritide and the nominal deliverable volume is 0.5 mL.

Trehalose dihydrate and D-Mannitol are used as isotonic agent. Citric acid monohydrate and sodium citrate dihydrate are used as buffering agent.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

In patients with achondroplasia, endochondral bone growth is negatively regulated due to a gain of function mutation in fibroblast growth factor receptor 3 (*FGFR3*). Binding of vosoritide to natriuretic peptide receptor-B (NPR-B) antagonizes *FGFR3* downstream signaling by inhibiting the extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 (ERK1/2) in the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway at the level of rapidly accelerating fibrosarcoma serine/threonine protein kinase (RAF-1). As a result, vosoritide, like CNP, acts as a positive regulator of endochondral bone growth as it promotes chondrocyte proliferation and differentiation.

In animal models with open growth plates, vosoritide administration resulted in the promotion of chondrocyte proliferation and differentiation that led to a widening of the growth plate and subsequent increase in skeletal growth. In the mouse models of FGFR3-related chondrodysplasia, a partial or complete normalization of the dwarfism phenotype was observed.

12.2 Pharmacodynamics

NPR-B Binding Activity Biomarker and Bone Metabolism Biomarker

An increase in urinary cyclic guanosine monophosphate (cGMP) concentrations from pre-dose baseline were observed within the first four hours post-dose, with a maximum level at 2 hours post-dose, after VOXZOGO administration to pediatric patients with achondroplasia.

Daily administration of VOXZOGO also led to the increase from baseline in serum collagen type X marker (CXM), an endochondral ossification biomarker and remains elevated beyond 24 months. In subjects aged 5 - 14 years old at screening, exposure-response analyses showed that vosoritide activity measured by urinary cGMP was near saturation at the dose of 15 mcg/kg once daily, while maximal increase in growth plate activity indicated by CXM was achieved at this dose.

Cardiac Electrophysiology

At the maximum approved recommended dose, Voxzogo does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

The area under the concentration-time curve (AUC) and peak concentration (C_{max}) of vosoritide increased greater than proportionally following subcutaneous administration to pediatric subjects with achondroplasia in the dose range of 7.5 to 30.0 mcg/kg. The pharmacokinetics of vosoritide were evaluated in 58 subjects aged 5 to 13 years with achondroplasia who received subcutaneous injections of vosoritide 15 mcg/kg once daily for 52 weeks. The mean (± SD) C_{max} and area under the concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration (AUC_{0-t}) observed across 52 weeks of treatment ranged from 4.71 (± 2.32) to 7.18 (± 9.65) ng/mL, and 161 (± 98.1) to 290 (± 235) ng-min/mL, respectively. No drug accumulation was observed following 15 mcg/kg once daily dosing. The exposure of vosoritide increased with the duration of treatment. The mean AUC_{0-t} at week 52 increased approximately 20% compared to that at day 1.

Absorption

Absolute bioavailability for vosoritide following subcutaneous injection was not determined. Vosoritide was absorbed with a median T_{max} of 15 minutes after dosing.

Distribution

The mean (± SD) apparent volume of distribution of vosoritide across 52 weeks of subcutaneous administration of VOXZOGO 15 mcg/kg once daily ranged from 2880 (± 2450) to 3020 (± 1980) mL/kg.

Elimination

The mean (± SD) apparent clearance of vosoritide across 52 weeks of subcutaneous administration of VOXZOGO 15 mcg/kg once daily ranged from 79.4 (± 53.0) to 104 (± 98.8) mL/min/kg. The mean (± SD) half-life ranged from 21.0 (± 4.7) to 27.9 (± 9.9) minutes.

Metabolism
The metabolism of vosoritide is expected to occur via catabolic pathways with degradation into small peptide fragments and amino acids.

Special Populations

No clinically significant differences in the vosoritide pharmacokinetics were observed based on age (0.9 to 16 years), sex or race. The effect of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of vosoritide is unknown.

Body weight
Population pharmacokinetic analyses indicated that body weight is a significant covariate for vosoritide clearance and volume of distribution. The apparent clearance and volume of distribution of vosoritide increased with increasing body weight in patients with achondroplasia (9 to 74.5 kg).

Drug Interaction Studies

In vitro assessment of drug-drug interactions
In vitro studies showed that vosoritide, at therapeutic concentrations, does not inhibit or induce Cytochrome P450 enzymes.

In vivo assessment of drug-drug interactions
No clinical studies evaluating the drug-drug interaction potential of vosoritide have been conducted.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long term carcinogenicity studies and genotoxicity studies with vosoritide have not been performed.

In a fertility and reproductive study in male and female rats at doses up to 540 mcg/kg/day (15-times the exposure at the MRHD), vosoritide had no effect on mating performance, fertility, or litter characteristics.

14 CLINICAL STUDIES

The safety and effectiveness of VOXZOGO in patients with achondroplasia were assessed in one 52-week, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study - Study 1 (NCT03197766).

Study 1 was conducted in 121 subjects with genetically-confirmed achondroplasia, who were randomized to either VOXZOGO (N=60) or placebo (N=61). The dosage of VOXZOGO was 15 mcg/kg administered subcutaneously once daily. Baseline standing height, weight Z-score, body mass index (BMI) Z-score, and upper to lower body ratio were collected for at least 6 months prior to randomization. Subjects with limb-lengthening surgery in the prior 18 months or who planned to have limb-lengthening surgery during the study period were excluded. The study included a 52-week placebo-controlled treatment phase followed by an open-label treatment extension study period in which all subjects received VOXZOGO. The primary efficacy endpoint was the change from baseline in annualized growth velocity (AGV) at Week 52 compared with placebo.

The subjects' ages ranged from 5.1 to 14.9 years with a mean of 8.7 years. Sixty four (53%) subjects were male and 57 (47%) were female. Overall, 86 (71%) subjects were White, 23 (19%) were Asian, 5 (4%) were Black or African American, and 7 (6%) were classified as "multiple" race. The subjects had a mean baseline height standard deviation score (SDS) of -5.13.

Treatment with VOXZOGO for 52 weeks resulted in a treatment difference in the change from baseline in AGV of 1.57 cm/year after 52 weeks of treatment (Table 4).

Table 4: Annualized Growth Velocity (cm/year) at Week 52 in Subjects 5 Years of Age and Older with Achondroplasia - Study 1

	Placebo (N=61[a])	**VOXZOGO 15 mcg/kg Daily** (N=60[a])
Baseline mean (SD)[b]	4.06 (1.20)	4.26 (1.53)
Change from baseline[c]	-0.17	1.40
Difference in change of VOXZOGO – Placebo[c] (95% CI)	1.57 (1.22, 1.93)[d]	

Abbreviations: AGV, annualized growth velocity; 95% CI, 95% confidence interval; LS, least-square; SD, standard deviation
[a] All randomized subjects. Two patients in the VOXZOGO group discontinued from the study before Week 52. The values for these 2 patients were imputed assuming baseline growth rate for the period with missing data.
[b] Baseline AGV was based on standing height at least 6 months prior to enrollment into the study.
[c] LS means were estimated from the ANCOVA (analysis of covariance) model, which included treatment, stratum defined by sex and Tanner stage, baseline age, baseline AGV and baseline height Z-score.
[d] 2-sided p-value <0.0001 for superiority.

The improvement in AGV in favor of VOXZOGO was consistent across all predefined subgroups analyzed including sex, age group, Tanner stage, baseline height Z-score, and baseline AGV.

Height Standard Deviation Score (SDS)
The LS mean change from baseline to Week 52 in height SDS was -0.02 in the placebo group and 0.26 in the VOXZOGO group. The difference in LS mean change from baseline was 0.28 (95% CI 0.17, 0.39; p<0.0001) in favor of VOXZOGO. The LS mean change from baseline to Week 52 in upper to lower body segment ratio was -0.02 in the placebo group and -0.03 in the VOXZOGO group. The difference in LS mean change from baseline was -0.01 (95% CI -0.05, 0.02; p=0.5).

Open-label extension

After the 52 week double blind, placebo-controlled, phase 3 study, Study 1, 58 subjects initially randomized to VOXZOGO enrolled into an open-label extension. Among the subjects who had 2 years of follow-up since randomization, the improvement in AGV was maintained.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

VOXZOGO for injection is a white to yellow lyophilized powder for reconstitution and is provided as a co-pack which includes ten:

- Sterile, single-dose 2 mL glass vials containing VOXZOGO
- Diluent (Sterile Water for Injection, USP) in a single-dose prefilled syringe
- Diluent transfer needles (23 gauge)
- Single-dose administration syringes (30 gauge) both with needle retraction safety devices

Strength (mg)	Diluent (mL)	Co-pack NDC Number	Flip Cap Color
0.4	0.5	NDC 68135-082-36	White
0.56	0.7	NDC 68135-119-66	Magenta
1.2	0.6	NDC 68135-181-93	Grey

The following items to be obtained separately; alcohol aseptic wipes, gauze, bandages and sharps container.

Storage

Refrigerate VOXZOGO vials and prefilled diluent syringes at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze.

VOXZOGO can be stored at room temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) for 90 days. Do not return VOXZOGO to the refrigerator once stored at room temperature.

After reconstitution, VOXZOGO can be held in the vial at room temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F) for a maximum of 3 hours *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Record the starting date of room-temperature storage clearly on the unopened product carton.

Do not use beyond expiration date on the label.

Store in the original package to protect from light.

Handling

Reconstituted VOXZOGO must be administered within 3 hours of reconstitution *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Preparation and Administration

Instruct caregivers on proper preparation and administration of VOXZOGO. Ensure caregivers have demonstrated the ability to perform a subcutaneous injection *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Instruct caregivers in the technique of proper syringe and needle disposal, and advise them not to reuse these items. Instruct caregivers to dispose needles and syringes in a puncture-resistant container.

Risk of Low Blood Pressure

Inform caregivers and patients that VOXZOGO may lower blood pressure after administration. Instruct caregivers and patients that prior to VOXZOGO administration, the patient should have adequate food intake and within the hour prior to administration, the patient should drink approximately 8-10 ounces (240-300 mL) of fluid *[see Dosage and Administration (2.1) and Warnings and Precautions (5.1)]*.

Manufactured for:
BioMarin Pharmaceutical Inc.
105 Digital Drive, Novato, CA 94949

処方情報の要点
本稿は要点をまとめたものであり、安全かつ有効な VOXZOGO の使用に必要な全情報が含まれるわけではない。VOXZOGO の「完全な処方情報」を参照。

VOXZOGO (vosoritide) for injection, for subcutaneous use

米国での初回承認：2021

----------適応及び用量----------

VOXZOGO は、骨端線が開いている 5 歳以上の軟骨無形成症小児患者の線形成長の増加に適応される C 型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）アナログである。本適応症は年間成長速度の増加に基づいた迅速承認下で承認されている。検証的試験で臨床的ベネフィットが確認されれば、この適応に対する承認を継続することができる。(1)

----------用法・用量----------

- 投与前に適切な食事及び水分を摂取すること。(2.1)
- 推奨用量は患者の体重による。1 日 1 回皮下注射で投与する。(2.2)
- 使用前に溶解すること。注射量は患者の体重と溶解した VOXZOGO の濃度による。(2.2)
- 成長をモニタリングし、体重に応じて用量を調節する。骨端線の閉鎖により治療を永久的に中止する。(2.3)
- 調製及び投与方法については「完全な処方情報」を参照。(2.4)

----------剤形・含量----------

注射用：0.4 mg、0.56 mg 又は 1.2 mg 凍結乾燥粉末を添付の注射用水で溶解する。(3)

----------禁忌----------

なし。(4)

----------警告及び注意----------

低血圧のリスク：血圧の一時的な低下が報告されている。(5.1)

----------副作用----------

主な副作用（>10%）には、注射部位紅斑、注射部位膨張、嘔吐、注射部位蕁麻疹、関節痛、血圧低下及び胃腸炎がある。(6.1)

副作用の疑いを報告する場合は BioMarin Pharmaceutical Inc.（1-866-906-6100）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

----------特定集団における使用----------

腎臓機能障害：eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 の患者には推奨しない。(8.6)

患者カウンセリング情報と FDA-承認の患者ラベリングについては 17 を参照。

改訂日：2021 年 11 月

完全な処方情報：目次*

1 適応症・使用法
2 用法・用量
2.1 VOXZOGO 投与前の重要な指示
2.2 推奨用量及び用法
2.3 成長のモニタリング
2.4 調製・用法
3 投与形態及び強度
4 禁忌
5 警告及び注意
5.1 低血圧のリスク
6 副作用
6.1 臨床試験の所見
6.2 免疫原性
8 特定集団における使用
8.1 妊娠
8.2 授乳
8.4 小児における使用
8.6 腎臓機能障害
11 組成・性状
12 臨床薬理学
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床的毒性
13.1 発癌性、変異原性、妊孕性の障害
14 臨床試験
16 供給／保管及び取扱い方法
17 患者カウンセリング情報

*「完全な処方情報」で省略されているセクション又は下位セクションは掲載されていない。

完全な処方情報

1　適応症・使用法

VOXZOGOは、骨端線が開いている5歳以上の軟骨無形成症患者の線形成長の増加に適応される。この適応は年間成長速度の向上に基づいた迅速承認により承認されている*[臨床試験(14)を参照]*。検証的試験で臨床的ベネフィットが確認されれば、この適応に対する承認を継続することができる。

2　用法・用量

2.1　VOXZOGO投与前の重要な指示

低血圧のリスク及びそれに関連する兆候及び症状を軽減するため、介護者及び患者に対して患者が以下の事項に従うように指示する*[警告及び注意(5.1)を参照]*：

- VOXZOGO投与前に適切な食事を摂取すること。
- VOXZOGO投与1時間前に約240～300 mLの水分を摂取すること。

2.2　推奨用量及び用法

VOXZOGOの推奨用量は患者の実際の体重（表1を参照）による。VOXZOGOは1日1回皮下注射により投与する*[用法・用量(2.4)を参照]*

VOXZOGOは可能なかぎり毎日ほぼ同じ時間に注射すること。VOXZOGOの投与量（注入量）は患者の体重及び溶解したVOXZOGOの濃度（0.8 mg/mL又は2 mg/mL）による（表1）。VOXZOGOは使用前に溶解すること*[用法・用量(2.4)を参照]*。

表1：VOXZOGOの推奨1日投与量（mg）及び投与量（mL）

体重	バイアル内のボソリチド含有量*	投与量（mg）	投与量（mL）
10～11 kg	0.4 mg	0.24 mg	0.3 mL
12～16 kg	0.56 mg	0.28 mg	0.35 mL
17～21 kg	0.56 mg	0.32 mg	0.4 mL
22～32 kg	0.56 mg	0.4 mg	0.5 mL
33～43 kg	1.2 mg	0.5 mg	0.25 mL
44～59 kg	1.2 mg	0.6 mg	0.3 mL
60～89 kg	1.2 mg	0.7 mg	0.35 mL
≥90 kg	1.2 mg	0.8 mg	0.4 mL

*溶解した 0.4 mg バイアル及び 0.56 mg バイアルの vosoritide の濃度は 0.8 mg/mL である。溶解した 1.2 mg バイアルの vosoritide の濃度は 2 mg/mL である。

未投与

VOXZOGO の投与を忘れた場合、予定された投与時刻の 12 時間以内であれば投与できる。12 時間を超過した場合、その当日は投与せず、通常の投薬スケジュールに従って次の 1 日投与量を投与する。

2.3 成長のモニタリング

3～6 カ月毎に定期的に患者の体重及び身体の発育をモニタリングよび評価する。投与量は患者の実際の体重に応じて調節すること*[用法・用量(2.2)を参照]*。

今後の成長の可能性がないことが骨端線の閉鎖によって確認された場合、VOXZOGO による治療を永久的に中止する。

2.4 調製・用法

注射用滅菌水（USP）入りのシリンジを使用し、投与前に VOXZOGO を溶解する（以下の「溶解の方法」を参照）。

介護者は医療専門家から VOXZOGO の調製及び投与について適切な訓練を受けた後に VOXZOGO を皮下注射することができる*[「使用方法」を参照]*。

溶解の方法

- 患者の実際の体重に基づいて VOXZOGO 含量とプレフィルド希釈液シリンジの正しい組み合わせのパックを選択する*[用法・用量(2.2)を参照]*。
- 冷蔵庫から VOXZOGO バイアルとプレフィルド希釈液シリンジ（注射用滅菌水、USP）を取り出し、溶解する前にバイアルとプレフィルド希釈液シリンジを室温に戻す。
- 付属品に含まれている希釈液の針をプレフィルド希釈液シリンジに装着する。
- プレフィルド希釈液シリンジの全量をバイアルに注入する。
- 白い粉末が完全に溶けるまでバイアルに入った希釈液をゆっくりと回す。振らないこと。
- 注射剤は、溶液及び容器の条件が許す限り投与前に粒子状物質及び変色がないか視覚的に確認する必要がある。溶解されると VOXZOGO は透明で無色～黄色の液体となる。この溶液が変色又は濁っている場合又は粒子が存在する場合は使用しないこと。溶解した溶液の濃度は 0.8 mg/mL 又は 2.0 mg/mL である。
- 溶解後、VOXZOGO は室温 20°C ～ 25°C で最大 3 時間保持することができる。
- 投与時に付属の投与用シリンジを使用して必要な量をバイアルから採取する*[用法・用量(2.2)を参照]*。

使用しなかった残量は破棄すること。バイアルから使用しなかった残量を貯めておかないこと。1 つのバイアルから投与するのは 1 回のみである。他の薬剤と混合しないこと。

皮下投与の方法

詳細な図解による方法については、「使用方法」を参照。

- VOXZOGOの投与前に患者は適切な食事及び水分を摂取すること*[用法・用量(2.1)を参照]*。溶解したVOXZOGO溶液の投与量を単回投与バイアルからシリンジにゆっくりと引き出す。
- 皮下注射する部位はローテーションすること。
- VOXZOGOについて推奨される注射部位： 大腿中部前面、へそから少なくとも5 cm離れた下腹部、臀部上部又は上腕後部。2日連続して同じ注射部位は使用しないこと。発赤、腫脹又は圧痛のある部位にはVOXZOGOを注射しないこと。

3 投与形態及び含有量

注射用：0.4 mg、0.56 mg又は1.2 mgの白から黄色の凍結乾燥粉末を添付の注射用水で溶解する。

4 禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 低血圧のリスク

VOXZOGOの臨床試験では血圧の一時的な低下が観察されている。重大な心臓病又は血管疾患のある患者及び降圧薬を服用している患者はVOXZOGO臨床試験の参加から除外された。血圧の低下及び関連する症状（めまい、倦怠感及び/又は吐き気）のリスクを軽減するため、VOXZOGOの投与前に十分に水分補給し、適切な食事を摂取するように患者に指示すること*[用法・用量(2.1)及び副作用(6.1)を参照]*。

6 副作用

以下の臨床的に明らかな副作用が添付文書の別の箇所に記載されている。

- 低血圧のリスク*[警告及び注意(5.1)を参照]*

6.1 臨床試験の所見

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、臨床試験で観察される別々の薬剤の副作用発現率を直接比較することはできず、また、これらは医療現場で観察される副作用発現率を反映していない可能性がある。

VOXZOGOは、軟骨無形成症の被験者121例における無作為化二重盲検プラセボ対照の52週間の臨床試験で評価された（試験1）*[臨床試験(14)を参照]*.

被験者の年齢範囲は5.1歳から14.9歳で中央値は8.7歳であった。64例（53%）の被験者が男性、57人（47%）の被験者が女性であった。人種別には86例（71%）が白人、23例（19%）が

アジア人、5例（4%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、7例（6%）が複数人種であった。治療群間で人口統計とベースライン特性を平均化した。被験者はVOXZOGO 15 µg/kg又はプラセボのいずれかを1日1回皮下投与された。

表2は、VOXZOGOを投与された患者の5%以上かつプラセボ群よりも高い割合で発生した副作用を示している。

表2：試験1*でVOXZOGOを投与された患者の5%以上かつプラセボ群よりも高い割合で発生した副作用

副作用	プラセボ (N=61) n (%)	VOXZOGO (N=60) n (%)
注射部位紅斑	42 (69%)	45 (75%)
注射部位腫脹	22 (36%)	37 (62%)
嘔吐	12 (20%)	16 (27%)
注射部位蕁麻疹	6 (10%)	15 (25%)
関節痛	4 (7%)	9 (15%)
血圧低下	3 (5%)	8 (13%)
胃腸炎[a]	5 (8%)	8 (13%)
下痢	2 (3%)	6 (10%)
浮動性めまい[b]	2 (3%)	6 (10%)
耳痛	3 (5%)	6 (10%)
インフルエンザ	3 (5%)	6 (10%)
疲労[c]	2 (3%)	5 (8%)
季節性アレルギー	1 (2%)	4 (7%)
皮膚乾燥	0	3 (5%)

略語：N：治療群における被験者の合計数、n：副作用を示した被験者数、%：副作用を示した被験者の割合。
*vosoritide治療群でより頻繁に発現した副作用を含み、治療群間のリスク差は5%以上（すなわち>2被験者の差）である
[a]基本語：胃腸炎及びウイルス性胃腸炎を含む
[b]基本語：浮動性めまい、失神寸前の状態、処置によるめまい、回転性めまいを含む
[c]基本語：疲労、嗜眠、倦怠感を含む

主な副作用の説明

血圧の低下
VOXZOGOを投与された被験者60例のうち8例（13%）に一時的な血圧の低下のイベントが合計11件認められたのに対し、プラセボ群では61例中3例（5%）であった。報告されたイベントは、主に52週間の投与期間における投薬後の臨床訪問時の頻繁なモニタリング期間中に特定

された。投与からイベントが発現するまでの時間の中央値は31（18～120）分で、VOXZOGOで治療された被験者における消失は31（5～90）分以内であった。VOXZOGOを投与された被験者60例のうちの2例（3%）に嘔吐及び/又はめまいを伴う血圧低下症状の出現がそれぞれ1回認められた。これに対してプラセボ群は61例中0例（0%）であった。

注射部位反応

注射部位反応は、52週間の治療期間にわたってVOXZOGOを投与された被験者の51例（85%）及びプラセボを投与された被験者の50例（82%）に発現した。注射部位反応には、優先使用語の注射部位紅斑、注射部位反応、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹、注射部位疼痛、注射部位内出血、注射部位そう痒感、注射部位出血、注射部位変色及び注射部位硬結が含まれる。52週間にわたってVOXZOGOを投与された被験者60例中51例（85%）が合計6983イベントの注射部位反応を経験した一方、プラセボを投与された被験者61例中50例（82%）は合計1776イベントの注射部位反応を経験し、それぞれ120.4イベント/人年曝露及び29.2イベント/人年曝露を示している。1件の注射部位反応関連事象は、1つ又は複数の注射部位反応症状（注射部位腫れ、注射部位紅斑、注射部位蕁麻疹など）と関連している可能性があった。VOXZOGO群の2例の被験者は注射の痛み及び不安の副作用により治療を中止した。

6.2 免疫原性

全てのペプチド同様、免疫原性の可能性がある。抗体形成の検出が可能かはアッセイ感度及び特異度に高度に依存する。また、アッセイで観察された（中和抗体を含む）抗体陽性率はアッセイの方法・検体の取扱い・検体採取のタイミング・併用薬・基礎疾患を含む複数の要因の影響を受ける可能性がある。従って、下記臨床試験における抗体陽性率と、他の臨床試験における抗体出現率又は他の製剤に対する抗体陽性率の比較は、誤解を招く恐れがある。

VOXZOGO 15 μg/kg/dayを投与し、最大240週間抗薬物抗体（ADA）の存在を評価した131例の被験者からADAが被験者の35%（46/131）に認められた。ADAの産生の最も早い時期は85日目であった。ADA陽性のすべての被験者は抗vosoritide中和抗体に対する検査は陰性であった。過敏性副作用又は注射部位反応とADA陽性又は平均ADA力価の数、期間又は重大度の間には相関関係はなかった。ADA陽性又は平均ADA力価と年間成長速度（AGV）又は12月の身長Zスコアにおけるベースラインからの変化の間には関連性はなかった。Vosoritideの血漿PK測定結果で検出された血清ADAの影響はなかった。

8 特定集団における使用

8.1 妊娠

リスクの概要

妊婦におけるvosoritideの使用に関して、重大な先天性欠損、流産又はその他の母体及び胎児の有害な転帰の薬剤関連リスクを評価する十分なデータはない。動物における生殖発生毒性試験では、妊娠中のラット及びウサギに対し、ヒトでの最大推奨臨床用量（MRHD）での曝露のそれぞれ14倍及び200倍に相当する用量のvosoritideを皮下注射したとき、胚・胎児又は先天性形成異常の証拠は示されなかった。*（「データ」を参照）*。

当該集団における重大な先天性欠損の推定背景リスクは一般母集団よりも高い。当該集団における自然流産の推定背景リスクは不明である。先天性欠損・流産・他の有害転帰の背景リスクは、全妊娠につきものである。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは、それぞれ2～4%及び15～20%である。

データ

動物データ
ラットにおける胚・胎児発達毒性試験で、妊娠日からの主要な器官形成期（GD）6～17に90、270、540 μg/kgのvosoritideを1日1回皮下注射により投与した。最大投与用量（MRHDの曝露の14倍）において妊娠動物又は胚・胎児発達に影響はなかった。

ウサギにおける胚・胎児発達毒性試験で、主要な器官形成期（GD 7～19）に45、135、240 μg/kgのvosoritideを1日1回皮下注射により投与した。最大投与用量（MRHDの曝露の200倍）において妊娠動物又は胚・胎児発達に影響は観察されなかった。

ラットにおける出生前及び出生後の毒性試験で、主要な器官形成から離乳期（GD 6から出産後20日）に90、270、540 μg/kgのvosoritideを1日1回皮下注射により投与した。最大用量（MRHDの曝露の14倍）の投与において、妊娠の維持、出産、又は子の世話を含め、妊娠動物に影響はなく、子の成長及び発達又は繁殖能力についても報告された影響はなかった。

8.2 授乳

リスクの概要

ヒト乳汁中の vosoritide の有無、母乳栄養児に対する作用、乳汁産生に対する作用に関する情報はない。vosoritide はラットの乳汁中に認められた。薬剤が動物乳汁中に認められたため、本剤はヒト乳汁中に認められる可能性が高い。授乳による発育及び健康へのベネフィットは、母親の VOXZOGO に対する臨床的必要性及び VOXZOGO 又は母体の基礎疾患による授乳児への潜在的な副作用とともに考慮すべきである。

8.4 小児における使用

VOXZOGOの安全性と有効性は5歳以上の小児患者において、軟骨無形成症患者の線形成長の増加について確立されている。この適応に対するVOXZOGOの使用は5歳以上の小児患者に対する適切に管理された比較試験によるエビデンスに支持されている*[副作用(6.1)、臨床薬理学(12.3)、及び臨床試験(14)を参照]*。

軟骨無形成症の5歳未満の小児患者に対するVOXZOGOの安全性及び有効性は確立されていない。

8.6 腎臓機能障害

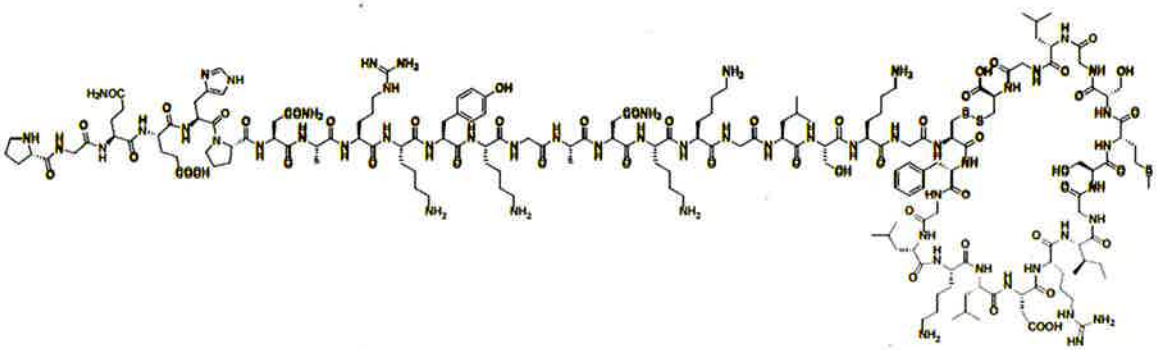
肝機能障害によるVOXZOGOの薬物動態への影響は評価されていない。eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2の患者には用量調節は不要である。VOXZOGOは、eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2の患者には推奨しない。

11　組成・性状

VOXZOGOにはvosoritide（ヒトC型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）アナログ）が含まれる。vosoritideは、39アミノ酸からなるペプチドである。そのアミノ酸配列には、ヒトCNP53配列のC末端37アミノ酸とN末端に付加されたPro Glyが含まれ、中性エンドペプチダーゼ（NEP）による分解への耐性がある。vosoritideは、遺伝子組換え技術により大腸菌から製造されている。vosoritideの化学組成は$C_{176}H_{290}N_{56}O_{51}S_3$であり、分子量は4.1 kDaである。

Vosoritideの構造式は図1のとおりである。

図1



注射用VOXZOGO（vosoritide）は、皮下投与用の滅菌された防腐剤無使用の白色～黄色の凍結乾燥粉末であり、注射用滅菌水（USP）で溶解した後に使用する。

VOXZOGOは、1バイアル中に0.4 mg,、0.56 mg又は1.2 mgを含む単回バイアルとして提供されている。希釈液として使用する注射用滅菌水（USP）を含むプレフィルドシリンジも提供されている。各単回投与バイアルの組成については表3に含量別に要約されている。本製品に防腐剤は含まれていない。

表3：VOXZOGOの組成

含有量	バイアルの非活性成分
VOXZOGO 0.4 mg	トレハロース二水和物(29.01 mg)、マンニトール(7.5 mg)、クエン酸ナトリウム二水和物(0.54 mg)、メチオニン (0.36 mg)、クエン酸一水和物 (0.14 mg)及びポリソルベート 80 (0.025 mg)。0.5 mL の注射用滅菌水 USP で溶解した後、vosoritide の濃度は 0.4 mg/0.5 mL、投与可能用量は 0.4 mL である。
VOXZOGO 0.56 mg	トレハロース二水和物(40.61 mg)、マンニトール(10.50 mg)、クエン酸ナトリウム二水和物(0.76 mg), メチオニン (0.51 mg)、クエン酸一水和物 (0.20 mg)及びポリソルベート 80 (0.035 mg)。0.7 mL の注射用滅菌水 USP で溶解した後、vosoritide の濃度は 0.56 mg/0.7 mL、投与可能用量は 0.6 mL である。

VOXZOGO 1.2 mg	トレハロース二水和物(34.81 mg)、マンニトール(9 mg)、クエン酸ナトリウム二水和物(0.65 mg)、メチオニン (0.44 mg)、クエン酸一水和物 (0.17 mg)及びポリソルベート 80 (0.030 mg)。0.6 mL の注射用滅菌水 USP で溶解した後、vosoritide の濃度は 1.2 mg/0.6 mL、投与可能用量は 0.5 mL である。

トレハロース二水和物及びD-マンニトールは等張剤として使用する。クエン酸一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物は緩衝剤として使用する。

12 臨床薬理学

12.1 作用機序

軟骨無形成症患者は線維芽細胞増殖因子受容体 3（*FGFR3*）の機能獲得型変異により軟骨成長が負に制御されている。vosoritide をナトリウム利尿ペプチド受容体 B (NPR-B)に結合させると、線維肉腫セリン／トレオニンタンパク質キナーゼ（RAF-1）を急激に加速させるレベルでマイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（MAPK）経路における細胞外シグナル調節キナーゼ 1 及び 2（ERK1/2）を阻害することにより *FGFR3* の下流シグナル伝達に拮抗する。その結果、CNP と同様に、vosoritide は、軟骨細胞増殖及び軟骨細胞分化を促進して軟骨成長の正の調節因子として作用する。

成長板の開いた動物モデルでは、vosoritide 投与の結果、軟骨細胞増殖及び軟骨細胞分化が促進され、成長板の拡大につながり、その後骨成長が増加した。FGFR3-関連軟骨異形成のマウスモデルでは、小人症表現型の部分的又は完全な正常化が観察された。

12.2 薬力学

NPR-B結合活性バイオマーカー及び骨代謝バイオマーカー

VOXZOGO を軟骨無形成症小児患者に投与した後、最初の 4 時間以内投与前のベースラインから尿中環状グアノシン一リン酸（cGMP）濃度の増加が観察され、投与後 2 時間で最大レベルに到達した。

VOXZOGOの毎日の投与により、軟骨内骨化のバイオマーカーである血清コラーゲンX型マーカー（CXM）からの上昇が認められ、24カ月を過ぎた後もその上昇は維持された。スクリーニング時に5～14歳の被験者において行った曝露-反応分析では、本剤1日1回15 µg/kgの投与にて、CXMによって示される成長板の活動は最大の上昇が達成され、尿中cGMPを用いて測定されたvosoritideの薬物活性は飽和に近い状態であった。

心臓電気生理学

最大許容推奨用量において、VOXZOGOはQT間隔を臨床的に意義のある程度の延長は認められていない。

12.3 薬物動態

Vosoritideの血中濃度-時間曲線下面積（AUC）及び最高血中濃度（C_{max}）は、軟骨無形成症小児患者に用量範囲7.5～30.0 µg/kgで皮下投与後、用量比例よりも大きく増加した。vosoritideの薬物動態は5歳～13歳までの軟骨無形成症小児患者58例に対し、52週間にわたって1日1回vosoritideを15 µg/kg皮下投与して評価した。52週間の治療において、投与後0時間から測定可能濃度まで（AUC_{0-t}）に観測された平均(± SD) C_{max}及び血中濃度-時間曲線下面積は、それぞれ4.71 (± 2.32)～7.18 (± 9.65) ng/mL、及び161 (± 98.1)～290 (± 235) ng-min/mLであった。1日1回の用量15 µg/kgを投与後に薬物の蓄積は観察されなかった。vosoritideの曝露は治療期間に応じて増加した。第52週の平均AUC_{0-t}は1日目に比べて約20%増加した。

吸収

皮下投与後のvosoritideの絶対的バイオアベイラビリティについては確認されなかった。vosoritideのT_{max}（中央値）は投与後15分であった。

分布

52週間にわたるVOXZOGO 15 µg/kgの1日1回の皮下投与において、見かけの分布容積の平均値(± SD)は2880 (± 2450)～3020 (± 1980) mL/kgであった。

排泄

52週間にわたるVOXZOGO 15 µg/kgの1日1回の皮下投与において、見かけのクリアランスの平均値(± SD)は79.4 (± 53.0)～104 (± 98.8) mL/kgであった。平均半減期（± SD）は21.0 (± 4.7)～27.9 (± 9.9)分であった。

代謝

Vosoritideの代謝は、異化経路を通じて発生し、小さなペプチド断片及びアミノ酸に分解されることが予測される。

特殊な患者集団

年齢（0.9～16 歳）、性別、人種による vosoritide の薬物動態の臨床的に有意な違いは認められなかった。vosoritide の薬学動態に対する肝機能及び腎機能障害の影響は不明である。

体重

母集団薬物動態解析から、体重はvosoritideのクリアランス及び分布容積の有意な共変量であることが示されている。vosoritideの見かけのクリアランス及び分布容積は軟骨形成不全症患者（9～74.5 kg）の体重の増加に伴い増加した。

薬物相互作用試験

薬物間相互作用の誘導試験(In vitro)評価
*In vitro*試験において、vosoritideは臨床的に意義のある濃度でシトクロムP450酵素を阻害せず、また誘導しない。

薬物間相互作用の輸送試験（In vivo）評価
Vosoritideの薬物間相互作用の可能性について評価する臨床試験は行われていない。

13 非臨床的毒性

13.1 発癌性、変異原性、妊孕性の障害

Vosoritideでは長期的な発がん性試験及び遺伝毒性は行われていない。

最大540 µg/kg/day（MRHDの曝露の15倍）用量の雄又は雌のラットにおける生殖試験において、vosoritideは交尾行動、生殖能力又は同腹特性に対する効果はなかった。

14 臨床試験

軟骨無形成症小児患者におけるVOXZOGOの安全性及び有効性は多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照の52週間の第III相試験 - 臨床試験1 (NCT03197766) で評価された。

臨床試験1は遺伝子的に確認された軟骨無形成症の被験者121例に対して実施され、VOXZOGO (N=60)群とプラセボ(N=61)群に無作為化された。VOXZOGOの用量は15 µg/kgで1日1回皮下注射で投与された。無作為化前に、すべての患者は少なくとも6カ月間、ベースラインの身長、体重Z-スコア、BMI（Body Mass Index）のZ-スコア、上半身と下半身の比率について収集された。過去18カ月に脚延長術を受けた被験者又は試験期間に脚延長術を予定している患者は除外した。本試験は52週間のプラセボ対照治療期間と、これに続き全ての患者がVOXZOGOの投与を受ける非盲検継続試験からなっていた。主要有効性エンドポイントはプラセボと比較した第52週における年間成長速度（AGV）のベースラインからの変化であった。

被験者の年齢範囲は5.1歳から14.9歳で中央値は8.7歳であった。64例（53%）の被験者が男性、57例（47%）の被験者が女性であった。人種別には86例（71%）が白人、23例（19%）がアジア人、5例（4%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、7例（6%）が複数人種であった。被験者は平均ベースライン身長標準偏差スコア（SDS）が-5.13であった。

VOXZOGOによる52週間の治療により、AGVのベースラインからの変化は52週間の治療後1.57 cm/年の治療差となった（表4）。

表 4：5 歳以上の軟骨無形成症被験者における第 52 週の年間成長速度 (cm/年) - 臨床試験 1

	プラセボ (N=61[a])	VOXZOGO 15 mcg/kg/日 (N=60[a])
ベースライン平均値（SD）[b]	4.06 (1.20)	4.26 (1.53)
ベースラインからの変化量[c]	-0.17	1.40
VOXZOGO の変化量における差 - プラセボ[c] (95% CI)	1.57 (1.22, 1.93)[d]	

略語：AGV、年間成長速度。95% CI、95%信頼区間。LS、最小二乗。SD、標準偏差。
[a]すべて無作為化された被験者。VOXZOGO 群の 2 人の患者が第 52 週より前に試験を中止した。これらの 2 人の患者の値は、不足データの期間においてベースライン成長率を見なして代入した。
[b]ベースライン AGV は、試験参加の少なくとも 6 か月前の身長に基づく。
[c]LS 平均値は、治療、性別及びタナー分類に定義された層、ベースライン年齢、ベースライン AGV 及びベースライン身長 Z-スコアを含む ANCOVA（共分散の分析）モデルから推定された。
[d]優越性試験の両側 p-値 <0.0001

性別、年齢群、タナー分類、ベースライン身長Z-スコア及びベースラインAGVを含めて分析された事前定義されたすべてのサブグループにおいて、VOXZOGOが数値的に良好であり、一定した改善が示された。

身長標準偏差スコア（SDS）
身長 SDS におけるベースラインから第 52 週までの LS の平均変化はプラセボ群で-0.02 であり、VOXZOGO 群で 0.26 であった。ベースラインからの LS 平均変化量における差は 0.28 (95% CI 0.17、0.39。p<0.0001)であり、VOXZOGO の方が良好な結果であった。上半身と下半身の比率におけるベースラインから第 52 週までの LS の平均変化はプラセボ群で-0.02 であり、VOXZOGO 群で-0.03 であった。ベースラインからの LS 平均変化量における差は-0.01 (95% CI -0.05, 0.02; p=0.5) であった。

非盲検継続試験
二重盲検プラセボ対照第III相臨床試験1の52週間の後、VOXZOGOに対して最初に無作為化された58例の被験者が非盲検継続試験に参加した。無作為化から2年間の追跡を受けた被験者では、AGVの改善が維持された。

16　供給／保管及び取扱い方法

供給方法

注射用 VOXZOGO は、白色から黄色の凍結乾燥粉末であり、溶解して使用する。以下を 10 個含む組み合わせパックとして提供されている。

- VOXZOGO を含む無菌、単回使用、2 mL バイアル
- 単回投与プレフィルドシリンジに入った希釈溶液（注射用滅菌水、USP）
- 希釈液トランスファーニードル（23 ゲージ）
- 単回投与シリンジ（30 ゲージ注射針付き）、どちらもニードル引き込み安全装置付き

含量（mg）	希釈液（mL）	組み合わせパック NDC 番号	フリップキャップカラー
0.4	0.5	NDC 68135-082-36	白
0.56	0.7	NDC 68135-119-66	マゼンタ
1.2	0.6	NDC 68135-181-93	灰

次の品目は個別に入手すること：アルコール無菌ワイプ、ガーゼ、絆創膏及びシャープスコンテナ。

保管

VOXZOGO バイアル及びプレフィルド希釈液シリンジは 2°C～8°C で冷蔵保管すること。冷凍してはならない。

VOXZOGO は 20°C～25°C の室温で保管できる。15°C ～ 30°C の範囲で 90 日間保管できる。VOXZOGO は室温で保管した場合、冷蔵庫に戻さないこと。

溶解後、VOXZOGO は室温 20°C ～ 25°C で最大 3 時間保持することができる。*[用法・用量(2.4)を参照]*

未開封の製品カートンに室温保管の開始日を明確に記録すること。

表示された有効期限以降に使用しないこと。

遮光のため、提供されたパッケージ内で保管すること。

取り扱い

溶解した VOXZOGO は溶解後 3 時間以内に投与すること*[用法・用量(2.4)を参照]*。

17　患者カウンセリング情報

FDA承認済みの患者用添付文書（患者情報及び使用方法）を読むよう患者及び介護者に助言すること。

調製・用法

VOXZOGOの適切な調製と投与について介護者に指示すること。介護者が皮下注射を実施する能力を有することを確認すること*[用法・用量(2.4)を参照]*。

適切なシリンジ及びニードルの廃棄方法について介護者に指示し、これらを使用しないように助言すること。介護者にニードル及びシリンジを耐穿刺性の容器に入れて廃棄するように指示すること。

低血圧のリスク

介護者と患者に対し、VOXZOGO投与後に血圧の低下が発生する可能性があることについて通知すること。介護者と患者に対し、VOXZOGO投与前に、患者は適切な食事を摂取し、投与1時間前に約240～300 mLの水分を摂取する必要があることを指示しておくこと*[用法・用量(2.1)及び警告及び注意(5.1)を参照]*。

製造元：
BioMarin Pharmaceutical Inc.
105 Digital Drive, Novato, CA 94949

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品として、「骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長」又は「骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）における低身長」に対して効能・効果を有するソマトロピン（遺伝子組換え）（販売名：ノルディトロピン® フレックスプロ®注 5 mg、ノルディトロピン® フレックスプロ®注 10 mg、ノルディトロピン® フレックスプロ®注 15 mg 及びヒューマトローブ®注射用 6 mg、ヒューマトローブ®注射用 12 mg）の効能・効果等を本剤と対比して表 1.7.1 に示す。

添付文書は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

表 1.7.1　同種同効品一覧

販売名	ボックスゾゴ®皮下注用 0.4 mg、 ボックスゾゴ®皮下注用 0.56 mg、 ボックスゾゴ®皮下注用 1.2 mg	ノルディトロピン® フレックスプロ®注 5 mg、 ノルディトロピン® フレックスプロ®注 10 mg、 ノルディトロピン® フレックスプロ®注 15 mg	ヒューマトロープ®注射用 6 mg、 ヒューマトロープ®注射用 12 mg
一般名	ボソリチド（遺伝子組換え）	ソマトロピン（遺伝子組換え）	ソマトロピン（遺伝子組換え）
会社名	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	日本イーライリリー株式会社
効能・効果	骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症	骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） 骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症 骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長	骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）における低身長 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
添付文書改訂日	－	2020 年 9 月改訂（第 5 版）	2020 年 3 月改訂（第 18 版）

novo nordisk®

日本標準商品分類番号	872412

*

** 2020年9月改訂(第5版)
* 2017年11月改訂

	承認番号	薬価収載	販売開始	効能追加
5mg	22200AMX00390000	2010年9月	2010年10月	2017年11月
10mg	22200AMX00391000			
15mg	22200AMX00392000			

処方箋医薬品(注)

ノルディトロピン® フレックスプロ®注5mg
ノルディトロピン® フレックスプロ®注10mg
ノルディトロピン® フレックスプロ®注15mg

Norditropin® FlexPro®

ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)製剤

貯　　法：2~8℃に遮光して保存すること
使用期限：外箱及び本体に表示の使用期限内に使用すること
注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 糖尿病患者[成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。]
2. 悪性腫瘍のある患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

1筒(1.5 mL)中

		ノルディトロピン フレックスプロ注		
		5mg	10mg	15mg
有効成分	ソマトロピン(遺伝子組換え)	5mg	10mg	15mg
添加物	D-マンニトール	60mg	60mg	58.5mg
	L-ヒスチジン	1.0mg	1.0mg	1.65mg
	フェノール	4.5mg	4.5mg	4.5mg
	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	4.5mg	4.5mg	4.5mg
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
識別(キャップ、カートリッジホルダー及び注入ボタンの色)		黄色	青色	緑色
剤形・性状		注射剤(注) 本剤は無色澄明の液である。		
pH		6.0~6.3		
浸透圧比(生理食塩液に対する比)		0.8~1.1		

* 注) 本剤は、予めソマトロピン(遺伝子組換え)製剤を充てんしたカートリッジが専用の医薬品ペン型注入器に装着された注射剤である。

【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175mgを6~7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを6~7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを6~7回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)	通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.021mgを6~7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6~7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。
骨端線閉鎖を伴わないSGA(small-for-gestational age)性低身長症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.23mgを6~7回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、6~7回に分けて皮下に注射する。
* 骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.23mgを6~7回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、6~7回に分けて皮下に注射する。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

◇ **成長ホルモン分泌不全性低身長症**

本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き」を参照すること。

◇ **ターナー症候群における低身長**

(1) ターナー症候群における低身長への適用基準

染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、現在の身長が同年齢の[標準値-2SD]以下である場合、又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下である場合。

(2) ターナー症候群における低身長の治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

1) 成長速度　≧4.0cm/年
2) 治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、≧1.0cm/年の場合
3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
　2年目　≧2.0cm/年
　3年目以降　≧1.0cm/年

ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。

◇ 軟骨異栄養症における低身長

(1) 軟骨異栄養症における低身長への適用基準
現在の身長が同性、同年齢の[標準値-3SD]以下である場合。

(2) 軟骨異栄養症における低身長の治療継続基準
1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
1) 成長速度　≧4.0cm/年
2) 治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、≧1.0cm/年の場合
3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
2年目　≧2.0cm/年
3年目以降　≧1.0cm/年

◇ 成人成長ホルモン分泌不全症

本剤の適用は、成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者のうち、以下のいずれかの患者に限定すること。なお、重症の基準は、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」の病型分類を参照すること。

(1) 小児期発症型(小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者)では、以下のいずれかを満たすもの。ただし、診断にあたっては、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行うこと。
1) 2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
2) 頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

(2) 成人期発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。
1) 成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
2) 成長ホルモン単独の分泌低下がある患者で、2種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値]

成長ホルモン分泌刺激試験の種類	重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値
インスリン、アルギニン、グルカゴン	1.8ng/mL以下
GHRP-2	9ng/mL以下

◇ SGA性低身長症

(1) SGA性低身長症への適用基準
以下のいずれの基準も満たすこと。
1) 出生時
出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセンタイル未満であり、かつ出生時の体重あるいは身長のいずれかが在胎週数相当の[標準値-2SD]未満であること。なお、重症の新生児では出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合には出生体重のみで判定すること。
2) 治療の開始条件
・3歳以上の患者であること
・治療開始時点における身長が同性、同年齢の[標準値-2.5SD]未満
・治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0SD未満
3) 出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。

(2) SGA性低身長症の治療継続基準
1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
1) 成長速度 ≧4cm/年
2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0cm/年以上の場合。
3) 治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合
2年目　≧2.0cm/年
3年目以降　≧1.0cm/年
ただし、二次性徴発来後、年間成長速度が2cmを下回るとき、あるいは骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

* ◇ ヌーナン症候群における低身長

(1) ヌーナン症候群における低身長への適用基準
以下のいずれの基準も満たすこと。
1) ヌーナン症候群と診断された患者に限定すること。なお、診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 ヌーナン症候群の診断基準と診療指針」の臨床診断の基準を参照すること。
2) 治療の開始条件
・3歳以上の患者であること
・現在の身長が同性、同年齢の[標準値-2SD]以下であること

(2) ヌーナン症候群における低身長の治療継続基準
1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
1) 成長速度 ≧4cm/年
2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0cm/年以上の場合
3) 治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合
2年目　≧2.0cm/年
3年目以降　≧1.0cm/年
ただし、骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

◇ 成人成長ホルモン分泌不全症

(1) 本剤の投与量は、血清IGF-I濃度を参照して調整すること。血清IGF-I濃度は投与開始後24週目までは4週間に1回、それ以降は12週から24週間に1回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清IGF-I濃度を測定し、本剤の減量、一時的な投与中止等適切な処置をとること。

(2) 加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清IGF-I濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清IGF-I濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

* ◇ SGA性低身長症

用量の増量にあたっては、Δ身長SDスコア、低身長の程度等を考慮して総合的に判断すること(日本小児内分泌学会/日本未熟児新生児学会、「SGA性低身長症におけるGH治療の実施上の注意」を参照のこと)。

* ◇ ヌーナン症候群における低身長

用量の増量にあたっては、Δ身長SDスコア、低身長の程度等を考慮して総合的に判断すること(日本小児内分泌学会、「ヌーナン症候群における低身長に対するGH治療の実施上の注意」を参照のこと)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等)による成長ホルモン分泌不全性低身長症又は成人成長ホルモン分泌不全症の患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行うこと。]

(2) 心疾患、腎疾患のある患者[ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。]

(3) 大孔狭窄のある軟骨異栄養症の患者[本剤により症状の悪化を助長する可能性があるので、低身長改善の利益が大孔狭窄悪化の不利益を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。大孔から上部頸椎のMRI等による定期的観察を十分に行い、大孔狭窄の悪化がみられた場合には本剤の投与を中止すること。]

2. 重要な基本的注意

◇ **成人成長ホルモン分泌不全症**

(1) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内及び外国臨床試験において脳腫瘍の再発が報告されているため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。

(2) 本剤の投与中は、血清IGF-I濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「**用法・用量に関連する使用上の注意**」の項を参照すること。

(3) 本剤の投与により血糖値、HbA1cの上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA1cあるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。(**【禁忌】**及び「**4. 副作用**」の(1)参照)

(4) 本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。

(5) 本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で行うこと。

◇ **SGA性低身長症**

(1) 治療前及び治療中には、IGF-Iを3ヵ月~6ヵ月に1回、HbA1c、空腹時又は随時血糖、TSH、fT_4、骨年齢を6ヵ月~1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。

(2) SGA性低身長症における本剤の治療は、小児内分泌専門医等の本疾患に関する専門家もしくはその指導の下で行うこと。

3. 相互作用

** **[併用注意]併用に注意すること**

薬剤名等	臨床症状	機序
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制作用を有するため。
	血清コルチゾール濃度が低下することがあるので、糖質コルチコイドの用量に注意すること。	成長ホルモンが11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型(11β-HSD-1)を抑制することにより、コルチゾンからコルチゾールへの変換を減少させるため。
経口エストロゲン	成長ホルモンの作用が抑制されることがある。成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)の患者では本剤の増量を検討すること。	エストロゲンがIGF-I産生を抑制するため。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。

4. 副作用

◇ **成長ホルモン分泌不全性低身長症**

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査(再審査終了時点)において、1,265例中63例(4.98%)に臨床検査値異常を含む副作用が93件認められた。

◇ **ターナー症候群における低身長**

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査(再審査終了時点)において、231例中41例(17.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が65件認められた。

◇ **軟骨異栄養症における低身長**

承認時までの臨床試験(59例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は11件/7例(11.9%)に認められた。

また、特別調査(1997年4月22日から2003年2月28日までの集計)(258例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は171件/66例(25.6%)に認められた。

◇ **成人成長ホルモン分泌不全症**

承認時までの臨床試験(180例)において副作用(臨床検査値異常を含む)は413件/115例(63.9%)に認められた。
主な副作用は関節痛39件/25例(13.9%)、末梢性浮腫36件/32例(17.8%)、浮腫24件/19例(10.6%)であった。

◇ **SGA性低身長症**

国内臨床試験における安全性評価対象例において82例中26例(31.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が45件認められた。
主な副作用は関節痛9件/5例(6.1%)、四肢痛7件/6例(7.3%)であった。

*◇ **ヌーナン症候群における低身長**

国内臨床試験における安全性評価対象例において51例中10例(19.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が14件認められた。

(1)重大な副作用

1) **O脚の悪化**(頻度不明):O脚を合併した軟骨異栄養症患者に本剤を投与したところ、O脚が悪化し、手術を受けた症例が報告されている。このような患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **けいれん**(頻度不明):けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3) **甲状腺機能亢進症**(頻度不明):甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4) **ネフローゼ症候群**(頻度不明):ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

5) **糖尿病**(頻度不明):耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
過敏症(注1)	そう痒(症)、発疹(蕁麻疹、紅斑等)	注射部位発赤	
内分泌	耐糖能低下(注2)、T_3値の増加及び減少、T_4値の増加及び減少、TSH上昇及び低下	甲状腺機能低下症(注3)	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇		
消化器	腹痛	嘔気、嘔吐	
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、筋痛、筋骨格硬直、背部痛、四肢痛、筋痙縮、側弯症等の脊柱変形の進行	有痛性外脛骨、外骨腫、大腿骨骨頭すべり症、大腿骨骨頭壊死、脛骨骨端炎、周期性四肢麻痺	関節硬直(注4)
投与部位	注射部位の熱感・疼痛	注射部位の硬結、皮下脂肪の消失	
神経系	頭痛、倦怠感、感覚障害(しびれ、錯感覚、感覚鈍麻等)	手根管症候群、頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐(注5)	
その他	LDH上昇、白血球数上昇、好酸球増多、遊離脂肪酸上昇、血清P上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿、ALP上昇、CK(CPK)上昇、浮腫	ミオグロビン上昇	

(注1)発現した場合には投与を中止すること。
(注2)定期的に尿糖等の検査を実施することが望ましい。

(注3)甲状腺機能低下症があらわれ、あるいは悪化し、本剤による治療効果が低下することがあるので、甲状腺機能を定期的に検査し、このような場合には適当な治療を行うことが望ましい。
(注4)外国のみで報告
(注5)発現した場合には本剤の投与を中止するか、減量すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下している。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。そのため、高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

7. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある[1,2]。

8. 適用上の注意

** (1) 保存時

<ノルディトロピン フレックスプロ注5mg及び10mg>

使用開始後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避けて保存し、35日以内に使用すること。

やむを得ず冷蔵庫外で保存する場合は、使用開始後の保存期間(35日)を超えない範囲で、以下の期間内に使用すること。冷蔵庫外で保存した場合、再び冷蔵庫に戻さないよう指導すること。

- 25℃以下の場合、冷蔵庫外で保存した日から21日以内
- 30℃以下の場合、冷蔵庫外で保存した日から14日以内

<ノルディトロピン フレックスプロ注15mg>

使用開始後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避けて保存し、35日以内に使用すること。

やむを得ず冷蔵庫外で保存する場合は、使用開始後の保存期間(35日)を超えない範囲で、25℃以下で保存した日から21日以内に使用すること。冷蔵庫外で保存した場合、再び冷蔵庫に戻さないよう指導すること。

(2) 皮下注射時

皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰り返し注射しないこと。

(3) その他

1) 本剤の使用にあたっては必ず添付の使用説明書を読むこと。またJIS T 3226-2に適合するJIS A形(型)専用注射針(使用例として、ペンニードル)を用いて使用すること。[本品の品質はペンニードルを使用して確認している。]
2) 使用済みの本剤を再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。
3) 使用中に液が変色した場合は使用しないこと。
4) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
5) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

9. その他の注意

(1) ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。

(2) ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。

(3) 小児がんの既往を有する患者にヒト成長ホルモンを投与した場合、二次性腫瘍の発現リスクが上昇するとの報告がある。

(4) 成人成長ホルモン分泌不全症患者に、本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-I濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-I濃度をモニタリングすること。

(5) 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。

(6) ラットを用いた妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

【薬物動態】

健康成人に、ヒト成長ホルモン体表面積m^2あたり2.5mg(約0.08mg/kg)を皮下注射した場合の体内薬物動態のパラメータは以下のとおりである(外国試験)[3]。

	n	Cmax(ng/mL)(幾何平均値;SD)	Tmax(hr)(中央値;SD)	AUC(ng・hr/mL)(幾何平均値;CV)
ノルディトロピンS注5mg注1)	24	46.06 ; 14.45	4.12 ; 1.16	406.79 ; 22.55
ノルディトロピンS注10mg	25	45.18 ; 14.05	4.13 ; 1.52	392.18 ; 23.20
ノルディトロピンS注15mg注1)	27	42.39 ; 12.96	4.10 ; 1.23	396.90 ; 25.20

注)日本国内では販売していない。

【臨床成績】

1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症

(ノルディトロピンS注5mg投与による臨床効果)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した[4]。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	9	4.0±2.4	−	9.2±2.9
有	28	−	7.0±2.4	6.7±1.9

平均±SD

注)試験期間6ヵ月の身長の伸びを1年間の身長の伸びに換算し求めた。

(ペン用ノルディトロピン24I.U.投与による臨床効果)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週5~7回に分けて皮下投与した[5]。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	10	3.9±0.7	−	10.3±2.5
有	11	−	6.8±1.4	7.0±1.1

平均±SD

注)試験期間6ヵ月の身長の伸びを1年間の身長の伸びに換算し求めた。

(ノルディトロピン注射用4I.U.又はノルディトロピン注射用12I.U.投与による臨床効果)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週2~4回に分けて皮下投与又は筋肉内投与した[6]。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	23	3.4±1.3	−	8.2±1.6
有	23	3.5±1.4	6.8±1.6	6.9±1.9

平均±SD

注)試験期間12ヵ月未満の例では1年間の身長の伸びに換算し求めた。

2. ターナー症候群における低身長

(ノルディトロピン注射用4I.U.又はノルディトロピン注射用12I.U.投与による臨床効果)

1.0国際単位(0.35mgに相当)/kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した[7]。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/年)	
		未治療時	治療初年度
無	41	3.7±1.0	7.2±1.3

平均±SD

3. 軟骨異栄養症における低身長

(ノルディトロピン注射用12I.U.投与による臨床効果)

1.0国際単位(0.35mgに相当)/kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した[8]。

治療歴		対象人数	成長速度(cm/年)		
			未治療時	前治療時	治療初年度
無		19	3.9±1.2	−	6.7±1.2
有	2~5ヵ月	2	4.2±0.6	10.3±5.1	7.3±2.1
	6~11ヵ月	4	3.9±1.7	7.3±1.0	5.2±1.2
	12~18ヵ月	9	4.1±1.8	6.5±1.1	4.9±0.8

平均±SD

4. 成人成長ホルモン分泌不全症

1) 比較対照試験

GH分泌刺激試験によりGH頂値が3ng/mL未満であった成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週を皮下投与した。

項目	投与群	試験開始	24週後	変化率(%)	群間差(95%信頼区間) p値
躯幹部体脂肪量(kg)	本剤(n=56)	10.28±4.15	8.85±4.44	-16.16±1.81	-17.82(-22.90, -12.74) p<0.0001
	プラセボ(n=54)	9.85±4.13	9.97±4.27	1.66±1.84	

平均±SD

項目	投与群	試験開始	24週後	変化量	群間差(95%信頼区間) p値
血清IGF-I SDスコア	本剤(n=56)	-2.16±1.33	1.16±1.92	3.35±0.17	3.34(2.87, 3.81) p<0.0001
	プラセボ(n=54)	-2.47±1.11	-2.44±1.26	0.01±0.17	

平均±SD

2) 長期投与試験

比較対照試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に皮下投与した。

- 用量調整群: 0.021mg/kg/週から投与を開始し、臨床症状及び血清IGF-I濃度を参照して用量を調整
- 固定用量群: 0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週

項目	投与群	試験開始	48週後	変化率(%)	群間差(95%信頼区間) p値
躯幹部体脂肪量(kg)	用量調整群(n=65)	9.37±3.77	8.73±4.15	-8.12±2.36	1.23(-7.03, 9.48) p=0.7684
	固定用量群(n=31)	9.79±5.26	9.15±5.71	-9.35±3.42	

平均±SD

項目	投与群	試験開始	48週後	変化量	群間差(95%信頼区間) p値
血清IGF-I SDスコア	用量調整群(n=69)	-0.54±2.52	0.27±1.52	0.90±0.18	-0.48(-1.11, 0.15) p=0.1312
	固定用量群(n=34)	-0.94±2.28	0.59±1.86	1.38±0.26	

平均±SD

5. SGA性低身長症

SGA性低身長小児を対象に0.033mg/kg/日(0.23mg/kg/週に相当)又は0.067mg/kg/日(0.47mg/kg/週に相当)を208週間皮下投与した。

1) 身長SDスコアの変化量

項目	投与群	52週後	104週後	208週後
Δ身長SDスコア	0.23 mg/kg/週	0.55±0.05 (n=33)	0.79±0.07 (n=33)	1.08±0.09 (n=30)
	0.47 mg/kg/週	0.89±0.05 (n=34)	1.39±0.07 (n=34)	1.92±0.09 (n=29)
	無治療群	0.08±0.08 (n=15)	-	-

最小二乗平均±SE

2) 身長SDスコア及び成長速度SDスコアの経時推移

項目	投与群	ベースライン	52週後	104週後	156週後	208週後
身長SDスコア	0.23 mg/kg/週	-2.95±0.62 (n=33)	-2.43±0.67 (n=31)	-2.19±0.72 (n=31)	-1.99±0.79 (n=27)	-1.88±0.78 (n=27)
	0.47 mg/kg/週	-2.90±0.67 (n=34)	-2.02±0.78 (n=34)	-1.41±0.69 (n=32)	-1.12±0.71 (n=29)	-0.91±0.72 (n=28)
成長速度SDスコア	0.23 mg/kg/週	-1.70±0.99 (n=33)	2.47±1.93 (n=31)	1.11±1.24 (n=31)	0.69±1.09 (n=27)	0.28±1.33 (n=27)
	0.47 mg/kg/週	-2.03±1.45 (n=34)	4.79±1.94 (n=34)	2.89±1.13 (n=32)	2.16±1.59 (n=29)	1.47±1.87 (n=28)

平均±SD

注) ベースライン時の成長速度SDスコアは本剤の投与開始前1年間の成長速度に基づき算出した。

*6. ヌーナン症候群における低身長

ヌーナン症候群における低身長小児を対象に0.033mg/kg/日(0.23 mg/kg/週に相当)又は0.066mg/kg/日(0.47 mg/kg/週に相当)を104週間皮下投与した[11]。

1) 身長SDスコアの変化量

項目	投与群	104週後	群間差(95%信頼区間) p値
Δ身長SDスコア	0.23 mg/kg/週(n=25)	0.84±0.09	0.63(0.38, 0.88) p<0.0001
	0.47 mg/kg/週(n=26)	1.47±0.09	

最小二乗平均±SE
ANCOVA model、有意水準両側5%

2) 身長SDスコア及び成長速度SDスコアの経時推移

項目	投与群	ベースライン	52週後	104週後
身長SDスコア	0.23 mg/kg/週(n=25)	-3.24±0.76	-2.62±0.71	-2.40±0.72
	0.47 mg/kg/週(n=26)	-3.25±0.71	-2.25±0.84	-1.78±0.94
成長速度SDスコア	0.23 mg/kg/週(n=25)	-1.99±1.17	2.80±1.13	0.58±1.59
	0.47 mg/kg/週(n=26)	-1.70±1.33	5.01±1.92	2.65±1.76

平均±SD

注) ベースライン時の成長速度SDスコアは本剤の投与開始前1年間の成長速度に基づき算出した。

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットによる体重増加、脛骨成長及び軟骨成長を検討した各試験において、下垂体より抽出したヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等の身体成長促進作用を示す[9]。

2. ソマトメジンC増強作用

健康成人において血中のソマトメジンC濃度を有意に上昇させることが認められている[10]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ソマトロピン(遺伝子組換え) [命名法: JAN]
Somatropin (Genetical Recombination) [命名法: JAN]
化学名: ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)
growth hormone human (genetical recombination)
分子式: $C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$
分子量: 22,125
構造式: 191個のアミノ酸からなるペプチド
性 状: 本品は白色の粉末である。

*【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ノルディトロピン フレックスプロ注 5 mg: 1筒
ノルディトロピン フレックスプロ注 10 mg: 1筒
ノルディトロピン フレックスプロ注 15 mg: 1筒

【主要文献】

1) Gustafsson J.: Acta Pediatr Scand Suppl, 362: 50, 1989
2) Randall R.V.: Acromegaly and Gigantism, Chapter 26: Endocrinology, Vol.I, 1989, W.B. Saunders Company
3) 海外(英国)において実施された生物学的同等性試験(社内資料)
4) 新美仁男ほか: 小児科臨床, 52: 923, 1999
5) 高野加寿恵ほか: 薬理と臨床, 1: 71, 1991
6) 高野加寿恵ほか: 基礎と臨床, 21: 6812, 1987
7) 高野加寿恵ほか: Progr Med, 9: 1236, 1989
8) 清野佳紀ほか: ホルモンと臨床, 43: 1041, 1995
9) Jørgensen, K.D.: Acta Endocrinol, 114: 124, 1987
10) 高野加寿恵ほか: ホルモンと臨床, 35: 1265, 1987
* 11) ノルディトロピン 第3相試験(GHLIQUID-4020)(社内資料)

【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社　ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel　0120-180363(フリーダイアル)

ノルディトロピン®、Norditropin®、フレックスプロ®及びFlexPro®はNovo Nordisk Health Care AGの登録商標です。ペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

製造販売元　ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

Lilly

※※2020年3月改訂(第18版)
※2018年8月改訂

日本標準商品分類番号
87 2412

遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤

処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

ヒューマトロープ®注射用6mg①
ヒューマトロープ®注射用12mg②

Humatrope®

注射用ソマトロピン(遺伝子組換え)

	①	②
承認番号	22000AMX02168	22000AMX02167
薬価収載	2008年12月	2008年12月
販売開始	2000年7月	2000年7月
再審査結果	2012年10月	2012年10月
効能追加	2006年4月	2006年4月
用法変更	2018年6月	2018年6月

貯　　法:遮光、2～8℃で保存
使用期限:外箱等に表示

0469

0469

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
1. 糖尿病患者
　[成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため]
2. 悪性腫瘍のある患者
　[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
　[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

販売名		ヒューマトロープ注射用6mg	ヒューマトロープ注射用12mg
形態		カートリッジ	
成分・含量(1筒中)		ソマトロピン(遺伝子組換え)6.56mg 専用注入器装着時、6mgまで使用できる。	ソマトロピン(遺伝子組換え)13.13mg 専用注入器装着時、12mgまで使用できる。
	添加物	グリシン 6.56mg D-マンニトール 19.67mg リン酸水素二ナトリウム七水和物 1.49mg pH調節剤 適量	グリシン 13.1mg D-マンニトール 39.4mg リン酸水素二ナトリウム七水和物 3.0mg pH調節剤 適量
性状・剤形		白色の塊又は粉末(凍結乾燥製剤)(注射剤)	
pH		6.5～8.0	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)		約1	約0.7
添付溶解液(注射筒入り)		1筒/添付溶解液3.1mL	
		日局注射用水をもって全量3.1mLとする。	
	添加物	m-クレゾール 9.9mg 濃グリセリン 53.2mg pH調節剤 適量	m-クレゾール 9.8mg 濃グリセリン 9.0mg pH調節剤 適量

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175mgを6～7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを6～7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを6～7回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)	通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.021mgを6～7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6～7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

◇成長ホルモン分泌不全性低身長症

本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　間脳下垂体機能障害に関する調査研究班　成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き」を参照すること。

◇ターナー症候群における低身長

(1) ターナー症候群における低身長への適用基準

染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、現在の身長が同年齢の[標準値-2SD]以下である場合、又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下である場合

(2) ターナー症候群における低身長の治療継続基準

1年ごとに以下の基準を充たしているかどうかを判定し、いずれかを充たしたときに治療の継続をする。

1) 成長速度≧4.0cm/年
2) 治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、≧1.0cm/年の場合
3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
　2年目　　≧2.0cm/年
　3年目以降≧1.0cm/年

ただし、以上のいずれも充たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止する。

◇軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長

(1) 軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長への適用基準

現在の身長が同性、同年齢の[標準値-3SD]以下である場合

(2) 軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長の治療継続基準

1年ごとに以下の基準を充たしているかどうかを判定し、いずれかを充たしたときに治療の継続をする。

1) 成長速度≧4.0cm/年
2) 治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、≧1.0cm/年の場合
3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
　2年目　　≧2.0cm/年
　3年目以降≧1.0cm/年

◇成人成長ホルモン分泌不全症

本剤の適用は、成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者のうち、以下のいずれかの患者に限定すること。なお、重症の基準は、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　間脳下垂体機能障害に関する調査研究班　成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」の病型分類を参照すること。

(1) 小児期発症型(小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者)では、以下のいずれかを満たすもの。ただし、診断にあたっては、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行うこと。

1) 2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

2) 頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴又は周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

(2) 成人期発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴又は周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。

1) 成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

2) 成長ホルモン単独の分泌低下がある患者で、2種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値]

成長ホルモン分泌刺激試験の種類	重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値
インスリン、アルギニン、グルカゴン	1.8ng/mL以下
GHRP-2	9ng/mL以下

<用法・用量に関連する使用上の注意>

◇成人成長ホルモン分泌不全症

(1) 本剤の投与量は、血清IGF-I濃度を参照して調整すること。血清IGF-I濃度は投与開始後24週目までは4週間に1回、それ以降は12週から24週間に1回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清IGF-I濃度を測定し、本剤の減量、投与中止等適切な処置をとること。

(2) 加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清IGF-I濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清IGF-I濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

【使用上の注意】※※

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等)による成長ホルモン分泌不全性低身長症又は成人成長ホルモン分泌不全症の患者
[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。]

(2) 心疾患・腎疾患のある患者
[ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。]

(3) 脊椎管狭窄・大孔狭窄のある軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)の患者
[本剤により症状の悪化を助長する可能性があるので、低身長改善の有益性が脊椎管狭窄・大孔狭窄悪化の危険性を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。MRI等による定期的観察を十分行い、脊椎管狭窄・大孔狭窄の悪化がみられた場合には本剤の投与を中止すること。]

2. 重要な基本的注意

◇成人成長ホルモン分泌不全症

(1) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において脳腫瘍の再発が報告されているため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。

(2) 本剤の投与中は、血清IGF-I濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。

(3) 本剤の投与により血糖値、HbA1cの上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA1cあるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。

(4) 本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。

(5) 本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で行うこと。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。
	血清コルチゾール濃度が低下することがあるので、糖質コルチコイドの用量に注意すること。	成長ホルモンが11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型(11β-HSD-1)を抑制することにより、コルチゾンからコルチゾールへの変換を減少させるため。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。
主にCYP3Aで代謝される薬剤 性ホルモン製剤 シクロスポリン 抗てんかん剤等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱することがある。	本剤がCYP3Aを誘導するため。
経口エストロゲン	成長ホルモンの作用が抑制されることがある。成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)の患者では本剤の増量を検討すること。	エストロゲンがIGF-I産生を抑制するため。

4. 副作用

◇成長ホルモン分泌不全性低身長症[注]

承認時における安全性評価対象例175例中12例(6.9%)に注射部疼痛(6例)等の副作用が認められた。また、使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例1590例中85例(5.3%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められ、主な副作用は注射部疼痛(9件:0.6%)、肝機能障害(5件:0.3%)、関節痛(5件:0.3%)、T_3値の増加(5件:0.3%)等であった。

◇ターナー症候群における低身長[注]

承認時における安全性評価対象例163例中9例(5.5%)に関節痛(2例)等の副作用が認められた。また、使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例86例中8例(9.3%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められ、主な副作用は高血糖(2件:2.3%)、耐糖能異常(2件:2.3%)、血清ALT(GPT)上昇(2件:2.3%)等であった。

◇軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長

承認時における安全性評価対象例46例中25例(54.3%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は、O脚の増悪(2件:4.3%)、OGTT異常(10件:21.7%)、好酸球増多(6件:13.0%)、HbA_1上昇(6件:13.0%)であった。また、使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例103例中17例(16.5%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められ、主な副作用は異型リンパ球増加(3件:2.9%)、脊柱管狭窄症(3件:2.9%)、CK(CPK)上昇(2件:1.9%)であった。

◇成人成長ホルモン分泌不全症

承認時における安全性評価対象例61例中36例(59.0%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は関節痛(12件:19.7%)、浮腫(7件:11.5%)であった。また、特定使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例402例中52例(12.9%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は、関節痛(6件:1.5%)、糖尿病(5件:1.2%)、末梢性浮腫(4件:1.0%)であった。

(1) 重大な副作用[注]

1) **O脚の悪化(頻度不明)**:O脚を合併した軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)患者に本剤を投与したところ、O脚が悪化し、手術を受けた症例が報告されている。このような患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **けいれん(頻度不明)**:けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3) 甲状腺機能亢進症(頻度不明):甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
4) ネフローゼ症候群(頻度不明):ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
5) 糖尿病(頻度不明):耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用[注]

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

副作用分類	0.1%以上	0.1%未満
過敏症[注1]	発疹(蕁麻疹、紅斑等)、注射部位の発赤等の過敏症状	全身そう痒
内分泌[注2]	甲状腺機能低下症、耐糖能低下	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	
消化器		嘔気、腹痛
筋・骨格系	関節痛、下肢痛、成長痛、大腿骨骨頭辷り症、筋痛	有痛性外脛骨、外骨腫、大腿骨骨頭壊死、側弯症等の脊柱変形の進行、周期性四肢麻痺
投与部位	注射部位の熱感、疼痛、硬結	皮下脂肪の消失
神経系	手根管症候群、錯感覚	
循環器	高血圧	
呼吸器系		呼吸困難
その他	浮腫、頭痛、尿潜血・顕微鏡的血尿、LDH上昇、CK(CPK)上昇	白血球数上昇、遊離脂肪酸上昇、ミオグロビン上昇、血清P上昇、蛋白尿、頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐[注3]

注1:症状(異常)が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注2:甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化し、本剤による治療効果が低下することがあるので、甲状腺機能を定期的に検査し、このような場合には適当な治療を行うことが望ましい。また、耐糖能を低下させるおそれがあるので、定期的に尿糖等の検査を実施することが望ましい。特にターナー症候群においては、甲状腺疾患及び耐糖能の低下を合併することがあり、経過を注意深く観察すること。
注3:発現した場合には本剤の投与を中止するか、減量すること。

注)筋肉内注射データを含む。本剤の承認された用法・用量は「効能・効果、用法・用量」の項参照。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下している。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。そのため、高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
(2) 本剤投与中は、授乳を避けさせること。[母乳中への移行については不明である。]

7. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。
長期の過量投与により末端肥大症の症状が認められることがある[1,2]。

8. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時の注意
1) 本剤はカートリッジ製剤であり、専用の医薬品ペン型注入器を用いて使用すること。他の注入器を用いて使用してはならない。また、空になったカートリッジを再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。
2) 本剤の使用にあたっては、必ず専用の医薬品ペン型注入器の取扱説明書を読むこと。

(2) 薬剤調製時の注意
1) 専用の添付溶解液を用いること。
2) 溶解操作説明書にしたがって、添付の溶解液をカートリッジ内へ移した後、静かに振って溶解すること(激しく振とうしないこと)。溶解後の溶液が懸濁していたり、粒状物がある場合には、その溶液を投与しないこと。

(3) 薬剤投与時の注意
1) 注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰り返し注射しないこと。
2) 1本の注入器を複数の患者に使用しないこと。

9. その他の注意

(1) ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん剤や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。
(2) ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。
(3) 小児がんの既往を有する患者にヒト成長ホルモンを投与した場合、二次性腫瘍の発現リスクが上昇するとの報告がある。
(4) 成人成長ホルモン分泌不全症患者に、本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-I濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-I濃度をモニタリングすること。
(5) 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。
(6) 外国で添付の溶解液(m-クレゾール/濃グリセリン含有)に対する過敏症があらわれたとの報告がある。
(7) 類薬で、動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

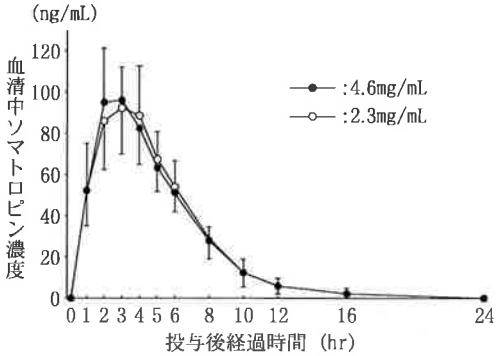
【薬物動態】

血中濃度

健康成人に14.6mg製剤(投与濃度:4.6mg/mL)及び7.3mg製剤(投与濃度:2.3mg/mL)各3.0mgをクロスオーバー法にて皮下注射[注]した。(ヒューマトロープ注射用12mgの投与時濃度は4.2mg/mL、ヒューマトロープ注射用6mgの投与時濃度は2.1mg/mL)
製剤の違いによる最高血中濃度及び血中濃度曲線下面積の有意差は認められなかった。

記号	投与濃度	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
—●—	4.6mg/mL	12	101.33±20.79	2.58±0.67	577.01±80.40
—○—	2.3mg/mL	12	95.36±22.85	2.92±0.79	582.38±80.59

(平均±標準偏差)



注)本剤の承認された用法・用量は「効能・効果、用法・用量」の項参照。

【臨床成績】

1. 臨床効果

◇成長ホルモン分泌不全性低身長症

(1) 36国際単位含有カートリッジ製剤での成績
1週間に0.5国際単位/kg (0.175mg/kg/週に相当) を6~7回に分割して皮下投与。投与期間は24週間。

時期	n	身長の伸び(cm/年)
前治療時	47	6.50±0.24
本剤治療時	43	7.08±0.30

(平均±標準誤差)

(2) 18国際単位含有カートリッジ製剤での成績
1週間に0.5国際単位/kg (0.175mg/kg/週に相当) を6～7回に分割して皮下投与。投与期間は6ヵ月[3]。

治療歴	n	身長の伸び(cm/6ヵ月)		
		無治療時	前治療時	本剤治療時
新規治療例	27	2.2±0.1	−	4.5±0.2
切替え例	14	−	3.2±0.3	3.0±0.2

(平均±標準誤差)

(3) 4国際単位含有バイアル製剤での成績
1週間に0.5国際単位/kg (0.175mg/kg/週に相当) を6～7回に分割して皮下投与。投与期間は6ヵ月[4]。

治療歴	n	身長の伸び(cm/年)		
		無治療時	前治療時	本剤治療時
新規治療例	21	3.5±0.3	−	9.8±0.6
切替え例	19	3.8±0.3	7.8±0.5	7.8±0.6

(平均±標準誤差)

◇ターナー症候群における低身長
1週間に1.0国際単位/kg (0.35mg/kg/週に相当) を分割して連日皮下投与。投与期間は2年間。

期間	n	身長の伸び(cm/年)
無治療時	54	3.4±1.2
本剤投与1年後	54	6.3±1.7
本剤投与2年後	46	4.8±1.6

(平均±標準偏差)

◇軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長
1週間に1.0国際単位/kg (0.35mg/kg/週に相当) を6～7回に分割して皮下投与。投与期間は3年間[5]。

期間	n	身長の伸び(cm/年)
無治療時	18	3.8±0.3
本剤投与1年後	18	6.9±0.2
本剤投与2年後	17	4.9±0.3
本剤投与3年後	16	4.8±0.3

(平均±標準誤差)

◇成人成長ホルモン分泌不全症
国内で実施された二重盲検試験及び引き続き実施された長期投与試験における主な成績は次のとおりである。投与量及び投与方法は、0.021mg/kg/週～0.084mg/kg/週を1週間に6～7回に分割して皮下投与した。

(1) 二重盲検試験
1種類のGH分泌刺激試験によるGH頂値が3ng/mL未満であった成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に24週間の用量漸増法による本剤の投与又はプラセボの投与を行い、解析対象として計64症例における評価を行った。

(2) 長期投与試験
二重盲検試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に48週間本剤の投与を行い、臨床症状及び血清IGF-I濃度を参照して用量を調整した。解析対象として計59症例に二重盲検試験と同一の評価を行った。

項目	投与群	二重盲検試験		長期投与試験	
		開始時 → 24週時		48週時	
除脂肪体重[注1]の変化率(%)	ヒューマトロープ注射用6mg24週→48週	4.7±3.9 [32][注2),注3)]	<3.3～6.1>	5.8±4.7 [32][注3)]	<4.1～7.5>
	プラセボ24週→ヒューマトロープ注射用6mg48週	-0.5±4.1 [29]	<-2.1～1.1>	4.5±5.2 [28][注4)]	<2.4～6.5>

(平均変化率±標準偏差、[ ]:例数、<>:変化率の95%信頼区間)

注1)体重より脂肪量及び骨量を除いたもの
注2)二重盲検試験期間での本剤投与群とプラセボ群との間の変化率の群間比較(p<0.05)
注3)二重盲検試験投与開始時からの群内比較(p<0.05)
注4)長期投与試験投与開始時からの群内比較(p<0.05)

項目	投与群	二重盲検試験			長期投与試験		
		開始時	24週時		開始時	48週時	
血清IGF-I濃度(ng/mL)	ヒューマトロープ注射用6mg 24週→48週	65±46 [33]	243±114 [31][注5)]	<118～229>	左に同じ	206±77 [30]	<94～188>
	プラセボ24週→ヒューマトロープ注射用6mg48週	73±49 [31]	63±39 [29]	<-11～8>	61±39 [28]	191±78 [27]	<84～172>

(平均±標準偏差、[ ]:例数、<>:変化量の95%信頼区間)

注)二重盲検試験期間での本剤投与群とプラセボ群との間の変化量の群間比較(p<0.05)

2. 抗ヒト成長ホルモン抗体
◇成長ホルモン分泌不全性低身長症
(1) 18国際単位含有カートリッジ製剤での成績
皮下注射では、6ヵ月間の国内一般臨床試験の結果、46例中1例に抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた[3]。
(2) 4国際単位含有バイアル製剤での成績
1) 筋肉内注射[注1]では、12ヵ月の国内一般臨床試験の結果、前治療歴のない症例15例中4例に、また前治療歴のある症例12例中1例に抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められたが、いずれも試験経過とともに抗体価が低下し、治療開始12ヵ月後には全例陰性であった[6]。
2) 皮下注射では、6ヵ月の国内一般臨床試験の結果、前治療歴のない症例42例中2例に抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた。前治療歴のある症例では32例中5例が抗体陽性を示したが、これらはいずれも本試験開始時より抗体が存在していた[4]。
◇ターナー症候群における低身長
皮下注射による2年間の国内一般臨床試験の結果、全137例のうち、50例に抗ヒト成長ホルモン抗体が認められた。この50例中30例は最終測定時点で陰性となった。
◇軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長
皮下注射による3年間の国内一般臨床試験の結果、本剤の投与期間中、抗ヒト成長ホルモン抗体検査を実施した44例中7例に抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた。この7例のうち2例については、本試験開始時より抗体が存在していた[5]。

注)本剤の承認された用法・用量は「効能・効果、用法・用量」の項参照。

【薬効薬理】
1. 身体成長促進作用
下垂体摘出ラットを用いて、体重増加、脛骨長の伸びを検討した各試験において、これらの作用はいずれも下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等である。
2. IGF-I増加作用
下垂体摘出ラット及び健康成人において血中IGF-I濃度を上昇させることが認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】
一般名: ソマトロピン(遺伝子組換え)(JAN)
Somatropin (Genetical Recombination) (JAN)
化学名: ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)
Growth hormone human (Genetical Recombination)
分子式: $C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$
分子量: 22124.76
構造式: 191個のアミノ酸からなるペプチド
性 状: 本品は白色の粉末で、においはない。

【取扱い上の注意】
溶解後の液は、専用の医薬品ペン型注入器に装着したまま、凍結を避け2～8℃で遮光保存し、38日以内に使用すること。

【包装】
注射剤:1筒(注射筒入り溶解液3.1mL添付)

【主要文献及び文献請求先】※
1) Gustafsson, J.: Acta Pediatr. Scand. [Suppl.], 362, 50(1989)
2) Randall, R. V.: Acromegaly and Gigantism, Chapter 26, ENDOCRINOLOGY, Vol.I (1989), W. B. SAUNDERS COMPANY
3) 岡田義昭 他:基礎と臨床, 29(1), 221(1995)
4) 小川正道 他:基礎と臨床, 24(13), 7111(1990)
5) 清野佳紀 他:小児科臨床, 52(6), 1099(1999)
6) 高野加寿恵 他:ホルモンと臨床, 36(2), 159(1988)

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605※1(医療関係者向け)
受付時間 月曜日～金曜日 8:45～17:30※2
※1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます
※2祝祭日及び当社休日を除きます
www.lillymedical.jp

®:登録商標

製造販売元※
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

PV0469JJAP

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能・効果（案）、用法・用量（案）及び関連する注意の設定根拠 9
1.8.3 使用上の注意（案）の設定根拠 12

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

ボックスゾゴ®皮下注用 0.4 mg、ボックスゾゴ®皮下注用 0.56 mg、ボックスゾゴ®皮下注用 1.2 mg（以下、本剤）の添付文書案を以下に示す。

添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること

20XX 年 XX 月作成 （第 1 版）

日本標準商品分類番号
873999

貯法　　凍結を避けて、2～8°C 保存
有効期間　2 年

承認番号	XXXXXXXXXXXXXXX
販売開始	YYYY/MM

軟骨無形成症治療薬
ボソリチド（遺伝子組換え）製剤
処方箋医薬品 注)

ボックスゾゴ®皮下注用0.4mg
ボックスゾゴ®皮下注用0.56mg
ボックスゾゴ®皮下注用1.2mg

Voxzogo® for Subcutaneous Injection

注) 注意 - 医師の処方箋等により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		ボックスゾゴ® 皮下注用 0.4 mg（1 バイアル中）	ボックスゾゴ® 皮下注用 0.56 mg（1 バイアル中）	ボックスゾゴ® 皮下注用 1.2 mg（1 バイアル中）
有効成分 注1)	ボソリチド（遺伝子組換え）注2)	0.4 mg	0.56 mg	1.2 mg
添加剤	トレハロース水和物	29.01 mg	40.61 mg	34.81 mg
	D-マンニトール	7.50 mg	10.50 mg	9.00 mg
	クエン酸ナトリウム水和物	0.54 mg	0.76 mg	0.65 mg
	L-メチオニン	0.36 mg	0.51 mg	0.44 mg
	クエン酸水和物	0.14 mg	0.20 mg	0.17 mg
	ポリソルベート 80	0.025 mg	0.035 mg	0.030 mg

注 1) 1 バイアルからそれぞれ 0.24 mg、0.4 mg 又は 0.8 mg が採取できるよう、充填されている。

注 2) 本剤は大腸菌を用いて製造される。

添付溶解液	日局注射用水	0.5 mL	0.7 mL	0.6 mL

3.2 製剤の性状

販売名	ボックスゾゴ®皮下注用 0.4 mg ボックスゾゴ®皮下注用 0.56 mg ボックスゾゴ®皮下注用 1.2 mg
性状	白色～淡黄色の粉末（凍結乾燥品）
pH	5.0～6.0
浸透圧比	0.8～1.1（生理食塩水に対する比）

4. 効能又は効果

骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症

5. 効能又は効果に関連する注意

骨端線の閉鎖により成長の可能性がないことが確認された場合、本剤の投与を中止すること。

6. 用法及び用量

通常、ボソリチド（遺伝子組換え）として、2 歳以上の患者には 15 μg/kg を、2 歳未満の患者には 30 μg/kg を 1 日 1 回、皮下注射する。ただし、1 回投与量は 1 mg を超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 2 歳以上の患者には、下表を参考に投与量を決定し、

投与すること。[14.1.1 参照]

	ボックスゾゴ® 皮下注用 0.4 mg	ボックスゾゴ® 皮下注用 0.56 mg	ボックスゾゴ® 皮下注用 1.2 mg
溶解後液量	0.5 mL	0.7 mL	0.6 mL
溶解後濃度	0.8mg/mL	0.8mg/mL	2.0mg/mL
採取可能量	0.3 mL	0.5 mL	0.4 mL
患者の体重 (kg)	投与量（mL）		
8-9	0.15		
10-11	0.20		
12-14	0.25		
15-17	0.30		
18-19		0.35	
20-22		0.40	
23-25		0.45	
26-27		0.50	
28-29			0.20
30-36			0.25
37-43			0.30
44-49			0.35
50-56			0.40
57-63			0.45 a)
≥64			0.50 a)

a) 2 バイアルを使用して投与量を採取する。

7.2 2 歳未満の患者には、下表を参考に投与量を決定し、投与すること。[14.1.1 参照]

	ボックスゾゴ® 皮下注用 0.4 mg	ボックスゾゴ® 皮下注用 0.56 mg
溶解後液量	0.5 mL	0.7 mL
溶解後濃度	0.8mg/mL	0.8mg/mL
採取可能量	0.3 mL	0.5 mL
患者の体重（kg）	投与量（mL）	
3	0.10	
4	0.15	
5	0.20	
6-7	0.25	
8	0.30	
9		0.35
10-11		0.40
12		0.45
13		0.50

7.3 本剤は 1 日 1 回投与する薬剤であり、可能な限り同一時間帯に投与すること。

7.4 本剤の投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が 12 時間以上であれば気づいた時点で投与し、その後はあらかじめ定めた時間帯に投与すること。次回投与までの期間が 12 時間未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた時間帯に投与すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 一過性の血圧低下や血圧低下に伴う症状（めまい、吐き気、疲労、失神等）があらわれることがあるので、本剤投与時には適切な水分補給を行うよう患者に指導すること。

8.2 一過性の血圧低下があらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。

8.3 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

- 投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
- 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- 注射方法の説明書を必ず読むよう指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な心疾患のある患者

臨床試験では除外されている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

10.相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤（カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換	血圧低下があらわれる可能性がある。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用による降圧作用が増強する可能性がある。

酵素阻害薬、利尿薬、β遮断薬、等）		

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	≥10%	<10%
神経系障害		失神 失神寸前の状態 浮動性めまい
血管障害	低血圧	
胃腸障害	嘔吐（27%）	悪心
全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（85%）	疲労
臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 患者の体重及び年齢に基づいて、投与に必要なバイアル数を決定すること。[7.1、7.2 参照]

14.1.2 バイアル及び添付溶解液を冷蔵庫で保存している場合は、調製前に室温に戻しておくこと。

14.1.3 各バイアルに添付された溶解液以外は使用しないこと。バイアルに添付の溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振盪しないこと）。投与用シリンジで必要量を抜き取ること。

14.1.4 用時調製し、溶解後は直ちに使用すること。直ちに使用できない場合でも、溶解後、室温で 3 時間以内に使用すること。

14.1.5 溶解後に目視にてバイアル内を確認し、異物や変色が認められる場合は使用しないこと。溶解後、溶液は無色～黄色の液体となる。

14.1.6 各バイアルは 1 回限りの使用とし、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

皮下投与は、大腿部、腹部、臀部又は上腕部に行うこと。同一部位へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

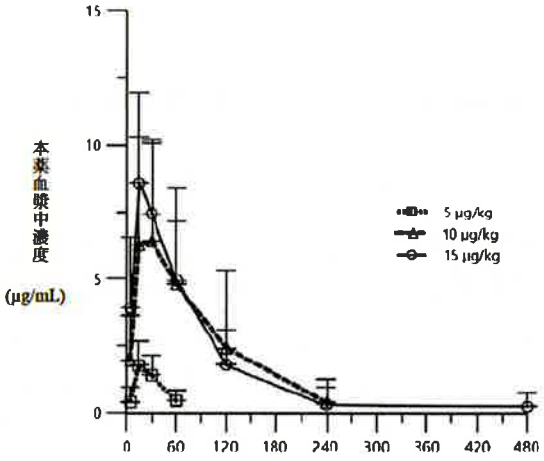
臨床試験において、軟骨無形成症患者のうち 37.8%（59/156 例）に抗ボソリチド抗体の産生が認められ、1.9%（3/156 例）に中和抗体の産生が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与 [1)]

外国人健康成人（14 例）に本剤 5、10 又は 15 μg/kg を単回皮下投与したときの血漿中濃度推移及び本薬の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



血漿中薬物濃度の推移

表 1 外国人健康成人に本剤を単回皮下投与したときの血漿中薬物濃度推移

	用量（μg/kg）		
	5	10	15
例数	5	5	4
C_{max} (ng/mL)	2 30±1 07	6 75±4 08	8 83±2 88
AUC_{0-t} (ng·min/mL)	90 0±15 3[a)]	607±562	687±424
t_{max} (min)	15 [15,30]	30 [15,30]	20 [15,30]
$t_{1/2}$ (min)	−	31 6, 76 0[b)]	69 5±61 2[c)]
CL/F (mL/min/kg)	−	5 76, 15 1[b)]	20 3±11 3[c)]
VzF (mL/kg)	−	632, 688[b)]	1500±530[c)]

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値[範囲]、2 例以下の場合は個々の値、－：未算出
a)4 例、b)2 例、c)3 例

16.1.2 反復投与

5 歳以上 18 歳未満の軟骨無形成症患者（58 例、日本人 3 例を含む）に本剤 15 μg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

表 2　5 歳以上 18 歳未満の軟骨無形成症患者に本剤 15 μg/kg を 1 日 1 回反復投与したときの薬物動態パラメータ

	時点	
	1 日目	52 週時
例数	58	56
C_{max} (ng/mL)	7 18±9 65	5 80±3 68
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·min/mL)	242±232	290±235
t_{max} (min)	15 0 [5, 35]	15 0 [5, 60]
$t_{1/2}$ (min)	21 0±4 67[a)]	27 9±9 91[b)]
CL/F (mL/min/kg)	104±98 8[a)]	79 4±53 0[b)]
VzF (mL/kg)	2880±2450[a)]	2910±1660[b)]

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値[範囲]

a)55 例、b)48 例

5 歳未満の軟骨無形成症患者（9 例）に本剤 15 又は 30 μg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。

表 3　5 歳未満の軟骨無形成症患者に本剤 15 又は 30μg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	年齢			
	2 歳以上 5 歳未満	6 カ月以上 2 歳未満		6 カ月未満
用量 (μg/kg)	15	15	30	30
時点	1 日目	1 日目	13 週時	1 日目
例数	3	3	3	3
C_{max} (ng/mL)	4 47±3 30	2 84±1 23	12 5±9 19	12 3±3 68
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·min/mL)	167±110	65 9±33 6	530±370	372±119
t_{max} (min)	15 0 [15 0, 15 0]	15 0 [4 0, 15 0]	13 0 [5 0, 16 0]	5 0 [5 0, 13 0]
$t_{1/2}$ (min)	21 9±3 4	26 1[a)]	25 8±4 67	60 4±14 9
CL/F (mL/min/kg)	111±58 6	147[a)]	77 3±54 2	82 0±25 9
V_zF (mL/kg)	3700±2410	5550[a)]	2740±1820	6800±577

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値[範囲]、2 例以下の場合は個々の値

a)1 例

16.4 代謝

本剤は、中性エンドペプチターゼによる分解に対して抵抗性があることが示された（*in vitro* 試験）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 III 相試験 [2)]

5 歳以上 18 歳未満の骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症患者 121 例（日本人 7 例を含む）を対象に、本剤 15 μg/kg（60 例、うち日本人 3 例）又はプラセボ（61 例、うち日本人 4 例）を 1 日 1 回 52 週間皮下投与した。なお、成長ホルモン製剤は併用しないこととされた。

主要評価項目である年間成長速度のベースラインから投与 52 週時までの変化量は表 4 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。また、副次評価項目である身長 Z スコアの結果は表 4 のとおりであった。

表 4　主な有効性評価項目の結果

	プラセボ群（61 例）	本剤群（60 例）
年間成長速度（cm/年）：主要評価項目		
投与前[a)]	4 06±1 20	4 26±1 53
投与 52 週時[b)]	3 94±1 07	5 61±1 05
変化量[c)]	0 13［−0 18, 0 45］	1 71［1 40, 2 01］
群間差[c)]	1 57［1 22, 1 93］	
p 値[c),d)]	p<0 0001	
身長 Z スコア		
投与前[a)]	−5 14±1 07	−5 13±1 11
投与 52 週時[b)]	−5 14±1 09	−4 89±1 09
変化量[c)]	−0 01［−0 10, 0 09］	0 27［0 18, 0 36］

平均値±標準偏差、変化量：最小二乗平均値［95%信頼区間］、群間差：最小二乗平均値の差［95%信頼区間］

a) 投与前の過去 6 カ月間以上の身長のデータに基づいて算出された

b) 投与開始時及び投与 52 週時の身長に基づいて算出された

c) ベースラインで補正した共分散分析モデルから推定した。投与 52 週より前に試験を中止した本剤群 2 例の欠測値は、補完して本分析に組み入れられた。

d) 両側有意水準 5%

本剤群における副作用発現頻度は 88.3%（53/60 例）であり、主な副作用は、注射部位反応 71.7%(43/60 例)、注射部位紅斑 68.3%(41/60 例)、注射部位腫脹 38.3%（23/60 例)、注射部位蕁麻疹 11.7%(7/60 例)及び血圧低下 11.7%（7/60 例）であった。プラセボ群における副作用発現頻度は 83.6%（51/61 例）であり、主な副作用は、注射部位紅斑 63.9%（39/61 例)、注射部位反応 45.9%（28/61 例)、注射部位内出血 11.5%（7/61 例）及び注射部位出血 11.5%（7/61 例）であった。

17.1.2 国際共同第 II 相試験 [3)]

5 歳未満の骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症患者 62 例（日本人 8 例を含む）を対象に、コホート 1（2 歳以

上 5 歳未満）では本剤 15 μg/kg 又はプラセボを 1 日 1 回、コホート 2（6 カ月以上 2 歳未満）及びコホート 3（6 カ月未満）では本剤 30 μg/kg 又はプラセボを 1 日 1 回、52 週間皮下投与した。なお、成長ホルモン製剤は併用しないこととされた。

センチネル被験者[注]における主な有効性評価項目の結果は表 5 のとおりであった。

表 5　主な有効性評価項目の結果

評価項目	評価時点	コホート 1 (4 例)	コホート 2 (4 例)	コホート 3 (3 例)
年間成長速度 (cm/年) b)	ベースライン a)	6 21±1 73 (4 例)	11 93±1 32 (4 例)	24 78±5 39 (3 例)
	投与 26 週時	6 90±1 64 (4 例)	10 40±2 15 (4 例)	14 43 (1 例)
	投与 52 週時	6 78±1 00 (4 例)	9 17±1 06 (4 例)	—
身長 Z スコア	ベースライン	-4 51±0 33 (4 例)	-4 72±0 53 (4 例)	-4 18±0 77 (3 例)
	投与 26 週時	-4 35±0 23 (4 例)	-4 29±0 65 (4 例)	-4 39 (1 例)
	投与 52 週時	-4 16±0 47 (4 例)	-3 88±0 35 (4 例)	—

平均値±標準偏差、2 例以下の場合は個々の値

a) コホート 1 及び 2 については過去 6 カ月以上の身長データ、コホート 3 については過去 3 カ月以上の身長データに基づいて算出された。

b) 各評価時点における年間成長速度は、投与開始時及び投与 26 週投与又は 52 週時の身長に基づいて算出された。

センチネル被験者[注]における副作用発現頻度はコホート 1 では 100%（4/4 例）、コホート 2 では 50.0%（2/4 例）、コホート 3 では 66.7%（2/3 例）であり、主な副作用は、コホート 1 では注射部位反応 100%（4/4 例）、注射部位紅斑 100%（4/4 例）及び注射部位蕁麻疹 25.0%（1/4 例）、コホート 2 では注射部位反応 50.0%（2/例）及び注射部位紅斑 50.0%（2/4 例）、コホート 3 では注射部位反応 66.7%（2/3 例）、注射部位紅斑 66.7%（2/3 例）及び注射部位蕁麻疹 33.3%（1/3 例）であった（2021 年 9 月データカットオフ）。

注）：いずれのコホートにおいても、安全性及び薬物動態を評価することを目的に、センチネル被験者として 3 例以上に非盲検下で本剤を投与した後、残りの被験者を本剤群又はプラセボ群に無作為割付けした。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は C 型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）の類縁体である。軟骨無形成症は、軟骨細胞の増殖及び分化の負の調節因子である線維芽細胞増殖因子受容体 3 *(Fgfr3)* 遺伝子の機能獲得型変異によって引き起こされる。本剤はナトリウム利尿ペプチド受容体-B（NPR-B）に結合することで FGFR3 の下流シグナル伝達を阻害し、軟骨細胞の増殖及び分化を促進する。[4)、5)]

18.2 薬理作用

重度の四肢短縮型矮小発育症の表現型を有するタナトフォリック骨異形成症モデルマウスである *Fgfr3*$^{Y367C/+}$ マウス、及び軽度の四肢短縮型矮小発育症の表現型を有する軟骨異形成症モデルマウスである *Fgfr3*^{G380R} マウスにおいて、本薬投与により成長板の拡大並びにそれに続く四肢骨格及び中軸骨格の成長が認められた。[6)]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ボソリチド（遺伝子組換え）

（Vosoritide (Genetical Recombination)）

分子式：$C_{176}H_{290}N_{56}O_{51}S_3$

分子量：4102.73

化学構造式：

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

PGQEHPNARK YKGANKKGLS KGCFGLKLDR IGSMSGLGC

本質：ボソリチドは，遺伝子組換えヒト C 型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）類縁体であり、ヒト CNP-53 の 17～53 番目のアミノ酸残基に相当し、N 末端に 2 個のアミノ酸残基（Pro-Gly）が付加している。ボソリチドは 39 個のアミノ酸残基からなるペプチドである。

20. 取扱上の注意

凍結を避けること。冷蔵庫（2～8℃）で保管できない場合は、室温で保管することもできるが、3 か月以内に使用すること。また、室温で保管した後は冷蔵庫に

戻さないこと。

21. 承認条件

22. 包装

ボックスゾゴ®皮下注用 0.4 mg：1 バイアル
（注射用水 0.5 mL/プレフィルドシリンジ 1 シリンジ添付）
ボックスゾゴ®皮下注用 0.56 mg：1 バイアル
（注射用水 0.7 mL/プレフィルドシリンジ 1 シリンジ添付）
ボックスゾゴ®皮下注用 1.2 mg/バイアル：1 バイアル
（注射用水 0.6 mL/プレフィルドシリンジ 1 シリンジ添付）

23. 主要文献

1) 社内資料: 本薬の血漿中濃度（承認年月日：20●●年●月●日、CTD 2.7.2.2）
2) 社内資料: 111-301 試験（承認年月日：20●●年●月●日、CTD 2.7.6.5）
3) 社内資料: 111-206 試験（承認年月日：20●●年●月●日、CTD 2.7.6.7）
4) Lorget F, et al.: Am. J. Hum. Genet. 2012; 91(6): 1108-1114
5) Krejci P, et al.: J. Cell Sci. 2005; 118(21): 5089-5100
6) 社内資料：Animal model（承認年月日：20●●年●月●日、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問合せ先

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
メディカルインフォメーション
〒151-0053 東京都渋谷区代々木 2 丁目 11-17
ラウンドクロス新宿
TEL：03-4578-0638
https://www.bmrn.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売業者

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社
東京都渋谷区代々木 2 丁目 11-17 ラウンドクロス新宿

26.2 製造業者

BioMarin International Limited, Ireland

1.8.2 効能・効果（案）、用法・用量（案）及び関連する注意の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）の設定根拠

4. 効能又は効果
骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症

【設定根拠】

本剤のこの効能・効果における有効性及び安全性は、本製造販売申請で提出した試験データ及び解析結果により裏付けられている（2.5.6 項）。

5. 効能又は効果に関連する注意
骨端線の閉鎖により成長の可能性がないことが確認された場合、本剤の投与を中止すること。

【設定根拠】

骨端線閉鎖を中止基準とすることは、臨床試験で採用されているため設定した。

1.8.2.2 用法・用量（案）及び用法・用量に関連する注意の設定根拠

6. 用法及び用量
通常、ボソリチド（遺伝子組換え）として、2 歳以上の患者には 15 μg/kg を、2 歳未満の患者には 30 μg/kg を 1 日 1 回、皮下注射する。ただし、1 回投与量は 1 mg を超えないこと。

【設定根拠】

- 軟骨無形成症患者における本剤の皮下注射による有効性及び安全性は、本製造販売承認申請で提出した試験データ及び解析結果により認められている（2.5.4.4 項及び 2.5.5.2 項）。
- 2～5 歳未満の患者における推奨用量 15 μg/kg、及び 2 歳未満の患者における推奨用量 30 μg/kg は、出生時から 5 歳未満の患者を含む継続中の 111-206 試験/111-208 試験での用量に基づいている。軟骨無形成症では、身長の増加の主な減少は生後 1 年以内に認められるため、乳児期から治療開始することで成長とプロポーションに関してより大きなベネフィットが得られると考えられる（2.5.6.3 項）。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 2 歳以上の患者には、下表を参考に投与量を決定し、投与すること。[14.1.1 参照]

	ボックスゾゴ® 皮下注用 0.4 mg	**ボックスゾゴ® 皮下注用 0.56 mg**	**ボックスゾゴ® 皮下注用 1.2 mg**
溶解後液量	0.5 mL	0.7 mL	0.6 mL

溶解後濃度	0.8 mg/mL	0.8 mg/mL	2.0 mg/mL
採取可能量	0.3 mL	0.5 mL	0.4 mL
患者の体重（kg）	投与量（mL）		
8-9	0.15		
10-11	0.20		
12-14	0.25		
15-17	0.30		
18-19		0.35	
20-22		0.40	
23-25		0.45	
26-27		0.50	
28-29			0.20
30-36			0.25
37-43			0.30
44-49			0.35
50-56			0.40
57-63			0.45[a)]
≥64			0.50[a)]

[a)] 2 バイアルを使用して投与量を採取する。

7.2 2 歳未満の患者には、下表を参考に投与量を決定し、投与すること。[14.1.1 参照]

	ボックスゾゴ® 皮下注用 0.4 mg	ボックスゾゴ® 皮下注用 0.56 mg
溶解後液量	0.5 mL	0.7 mL
溶解後濃度	0.8mg/mL	0.8mg/mL
採取可能量	0.3 mL	0.5 mL
患者の体重（kg）	投与量（mL）	
3	0.10	
4	0.15	
5	0.20	
6-7	0.25	
8	0.30	
9		0.35
10-11		0.40
12		0.45
13		0.50

7.3 本剤は 1 日 1 回投与する薬剤であり、可能な限り同一時間帯に投与すること。

7.4 本剤の投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が 12 時間以上であれば気づいた時点で投与し、その後はあらかじめ定めた時間帯に投与すること。次回投与までの期間が 12 時間未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた時間帯に投与すること。

【設定根拠】

- 5～18 歳未満の患者における推奨用量 15 μg/kg は、111-202 試験/111-205 試験（2.7.6.3 項及び 2.7.6.4 項）、及び 111-301 試験/111-302 試験で有効性と安全性が確立されている（2.7.6.5 項及び 2.7.6.6 項）。
- 2～5 歳未満の患者における推奨用量 15 μg/kg、及び 2 歳未満の患者における推奨用量 30 μg/kg は、出生時から 5 歳未満の患者を含む継続中の 111-206 試験/111-208 試験での用量に基づいている。軟骨無形成症では、身長の増加の主な減少は生後 1 年以内に認めら

れるため、乳児期から治療開始することで成長とプロポーションに関してより大きなベネフィットが得られると考えられる（2.5.6.3 項）。

- 5 歳未満の患者における推奨用量を定めるにあたっては、曝露が 5 歳以上の軟骨無形成症の小児にて安全性及び有効性が確認されている曝露と同程度となるように用量を調整した（2.5.3.2 項）。2 歳未満の患者において単位体重（キログラム）あたりの用量を増量する理由は、幼若な集団では体重で標準化した際の本剤のクリアランスが大きいためである（5.3.3.5 項）。
- 継続中の 111-206 試験/111-208 試験の盲検データは、5 歳未満の被験者の安全性プロファイルが 5 歳以上の被験者の安全性プロファイルと一致していることを示している（2.5.5.4.1 項）。
- 7.3 の規定について、臨床試験で「可能な限り毎日ほぼ同じ時間に本剤を単回投与すること」を採用していたため、設定した。
- 7.4 の規定について、臨床試験では規定として設定はしていなかったが、111-301 試験の結果から、本剤の平均半減期は約 30 分（範囲：10～70 分）であるため（2.7.6.5.2.8 項）、投与予定時刻から 12 時間以内に投与した場合、薬物の蓄積がないために投与の遅延とはならず、1 日 1 回の投与と同等の曝露となる。同様の結果は、111-206 試験で認められている（2.7.6.7.2.8 項）。以上により、投与予定時刻から 12 時間以内の投与であれば安全性が高いとであると考えられる。また、投与予定時刻から 12 時間を超えての投与は、薬物蓄積のリスクが高まることから、「12 時間を超過した場合、その当日は投与せず、通常の投与スケジュールに従って、次の 1 日投与量を投与する」とした。

1.8.3 使用上の注意（案）の設定根拠

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【設定根拠】

- 統合安全性解析対象集団（全投与集団 164 例）において、注目すべき有害事象である過敏症の曝露程度で調整した発現率は投与開始後 1 年目が最も高く（6 カ月未満：0.27 件/人年、6～12 カ月：0.22 件/人年）、その後低下した（投与開始後 2 年目：0.14 件/人年、3 年目：0.06 件/人年、4 年目：0.07 件/人年、5 年目：0.04 件/人年、6 年目：0.18 件/人年）。投与開始後 6 年目の過敏症事象の発現率が高いのは、発現件数は 2 件のみであったものの 6 年目の曝露期間が短かったことに起因している。
- 日本人（8 例）における過敏症有害事象の発現割合は 12.5%であり、最大 15 μg/kg 集団（日本人を除く）（20.7%）及び全投与集団（日本人を除く）（21.4%）と比較して低かった。また、日本人 8 例での曝露程度で調整した発現率は 0.08 件/人年であったのに対して、最大 15μg/kg 集団（日本人を除く）では 0.17 件/人年、全投与集団（日本人を除く）では 0.18 件/人年であった。日本人 8 例で認められた過敏症は非重篤かつグレード 1 の薬疹で、治験薬と関連なしと判断された。

8. 重要な基本的注意
8.1. 一過性の血圧低下や血圧低下に伴う症状と（めまい、疲労、吐き気、失神等）があらわれることがあるので、本剤投与時には適切な水分補給を行うことを患者に指導すること。
8.2 一過性の血圧低下があらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。
8.3 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
- 投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
- 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- 注射方法の説明書を必ず読むよう指導すること。

【設定根拠】

- 血管機能に対する CNP の生物学的効果と同様に、ほぼ無症候性かつ自己限定的な拡張期血圧の一時的な低下が、臨床試験で規定されているバイタルサイン測定時に観察された（2.5.5.3.5.2 項及び 2.5.6.4 項）。
- 血圧低下に関連するイベントのリスクを減らすために、患者は投与前に水分と食物を十分に摂取する必要がある。当該予防措置は、臨床試験で採用されている（5.3.5.1 項）。
- 治療に対する患者の反応を考慮し、必要に応じて、高所での作業、運転、サイクリング、機械の使用について注意を促す必要がある。（2.7.4.5.8 項）。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 重篤な心疾患のある患者
臨床試験では除外されている。

【設定根拠】

血管機能に対するC型ナトリウム利尿ペプチドの生物学的効果のため、降圧薬の服用を含む様々な心血管系疾患を有する軟骨無形成症患者は本剤の第2相及び第3相臨床試験から除外された。

9.5 妊婦
治療上の有益性がリスクを上回ると判断された場合にのみ投与すること。当該患者を対象とした臨床試験は実施していない。

【設定根拠】

妊婦を対象とした本剤の投与データは得られていない、また、動物実験では生殖に関する直接的又は間接的な有害な影響は示されていない。予防的措置として、妊娠中の本剤の投与は避けることが推奨される（2.7.4.5.4項）。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

【設定根拠】

動物の薬力学的/毒物学的データでは、乳汁中への本剤の排泄が示されている。（2.7.4.5.4項）。

10.相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤 （カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、 アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、β遮断薬、等）	血圧低下があらわれる可能性がある。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用による降圧作用が増強する可能性がある。

【設定根拠】

- 臨床試験で認められた血圧の変化は無症候性、一過性であり臨床的に重要ではないと判断されるものの、心血管系の疾患のある患者又は降圧剤を併用している患者での経験が限られており、本剤の作用機序からこれらの患者では心血管系への作用が増強されるリスクが増大する可能性があると考えられる。
- 添付文書の注意喚起として、潜在的リスクを軽減するための手順について、8. 重要な基本的注意を参考に追記した。

11.2 その他の副作用

	≥10%[a]	<10%
神経系障害		失神 失神寸前の状態 浮動性めまい
血管障害	低血圧	
胃腸障害	嘔吐（27%）	悪心
全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（85%）	疲労
臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	

【設定根拠】

- 添付文書に記載した上記の有害事象が「副作用」として記載される根拠は、2.7.4.2.1 項に記載のとおりである。
- 111-301 試験における頻度の根拠については、表 2.7.4.7.1 を参照のこと。
- 臨床試験実施中に報告されたすべての ISR イベントは一時的で重篤ではなく、大部分は軽度であり、医学的介入なしで回復した（2.7.4.2.1.10.1 項）。なお、ISR 関連のイベントのために投与を中止した被験者はいなかった。
- 本剤群のアルカリホスファターゼの増加は、骨特異的アルカリホスファターゼ（BSAP）の増加によるものであった。（2.7.4.3.1.2 項）。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 患者の体重及び年齢に基づいて、投与に必要なバイアル数を決定すること。[7.1、7.2 参照]

14.1.2 バイアル及び添付溶解液を冷蔵庫で保存している場合は、調製前に室温に戻しておくこと。

14.1.3 各バイアルに添付された溶解液以外は使用しないこと。バイアルに添付の溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振盪しないこと）。投与用シリンジで必要量を抜き取ること。

14.1.4 用時調製し、溶解後は直ちに使用すること。直ちに使用できない場合でも、溶解後、室温で 3 時間以内に使用すること。

14.1.5 溶解後に目視にてバイアル内を確認し、異物や変色が認められる場合は使用しないこと。溶解後、溶液は無色～黄色の液体となる。

14.1.6 各バイアルは 1 回限りの使用とし、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

皮下投与は、大腿部、腹部、臀部又は上腕部に行うこと。同一部位へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。

【設定根拠】

使用上の注意は、臨床試験の指示と一致している。

20. 取扱上の注意

凍結を避けること。冷蔵庫（2～8℃）で保管できない場合は、室温で保管することもできるが、3 か月以内に使用すること。また、室温で保管した後は冷蔵庫に戻さないこと。

【設定根拠】

製剤の安定性試験結果から、5±3℃で最大 24 か月間保管可能であること、患者の便宜的な保管/使用のために 30±2℃/75±5%RH で最大 3 か月保管可能であることが確認されている（3.2.P.8.1 項）。溶解後の安定性は、3 時間の使用目的で実証されている（2.3.P.2.6 項）。

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　JAN

本剤の医薬品一般的名称は、医薬品名称専門協議で以下のように決定され、2021 年 4 月 13 日付薬生薬審発 0413 第 1 号により通知された。

医薬品一般的名称	日本名：ボソリチド（遺伝子組換え） 英　名：Vosoritide (Genetical Recombination)
化学名又は本質記載	［日本名］ ボソリチドは，遺伝子組換えヒト C 型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）類縁体であり，ヒト CNP-53 の 17～53 番目のアミノ酸残基に相当し，N 末端に 2 個のアミノ酸残基（Pro-Gly）が付加している．ボソリチドは 39 個のアミノ酸残基からなるペプチドである． ［英　名］ Vosoritide is a recombinant human C-type natriuretic peptide (CNP) analog, which corresponds to amino acid residues at positions 17–53 of human CNP-53, and two amino acid residues (Pro-Gly) are attached to the N-terminus. Vosoritide is a peptide consisting of 39 amino acid residues.

1.9.2　INN

本剤の Recommended-INN (r-INN) は、WHO Drug Information, Vol. 29, No. 3, 2015, Recommended INN: List 74 に掲載されている。

r-INN	vosoritide

薬生薬審発 0413 第 1 号
令 和 3 年 4 月 13 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　302-4-B9

JAN（日本名）：ボソリチド（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Vosoritide (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

PGQEHPNARK YKGANKKGLS KGCFGLKLDR IGSMSGLGC

$C_{176}H_{290}N_{56}O_{51}S_3$

ボソリチドは，遺伝子組換えヒトC型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）類縁体であり，ヒトCNP-53の17～53番目のアミノ酸残基に相当し，N末端に2個のアミノ酸残基（Pro-Gly）が付加している．ボソリチドは39個のアミノ酸残基からなるペプチドである．

Vosoritide is a recombinant human C-type natriuretic peptide (CNP) analog, which corresponds to amino acid residues at positions 17 – 53 of human CNP-53, and two amino acid residues (Pro-Gly) are attached to the N-terminus. Vosoritide is a peptide consisting of 39 amino acid residues.

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 74

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2013* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 74

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 74

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: *Recommended INN*	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*
DCI Recommandée	*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*
DCI Recomendada	*Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada*

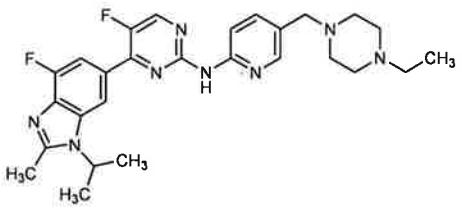
abemaciclibum

abemaciclib — *N*-{5-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methy]pyridin-2-yl}-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-methyl-1-(propan-2-yl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyrimidin-2-amine

abémaciclib — *N*-{5-[(4-éthylpipérazin-1-yl)méthy]pyridin-2-yl}-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-méthyl-1-(propan-2-yl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyrimidin-2-amine

abemaciclib — *N*-{5-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-benzoimidazol-6-il]pirimidin-2-amina

$C_{27}H_{32}F_2N_8$



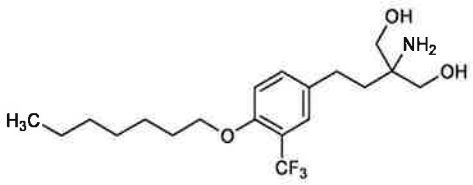
amiselimodum

amiselimod — 2-amino-2-{2-[4-(heptyloxy)-3-(trifluoromethyl)pheny]ethyl}propane-1,3-diol

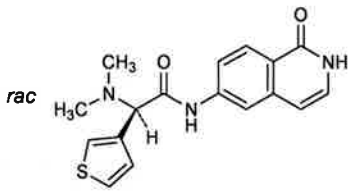
amisélimod — 2-amino-2-{2-[4-(heptyloxy)-3-(trifluorométhyl)phény]éthyl}propane-1,3-diol

amiselimod — 2-amino-2-{2-[4-(heptiloxi)-3-(trifluorometil)fenil]etil}propano-1,3-diol

$C_{19}H_{30}F_3NO_3$



$C_{17}H_{17}N_3O_2S$



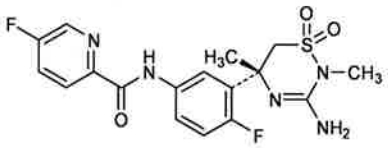
verubecestatum

verubecestat — *N*-{3-[(5*R*)-3-amino-2,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1λ⁶,2,4-thiadiazin-5-y]-4-fluorophenyl}-5-fluoropyridine-2-carboxamide

vérubécestat — *N*-{3-[(5*R*)-3-amino-2,5-diméthyl-1,1-dioxo-1,2,5,6-tétrahydro-1λ⁶,2,4-thiadiazin-5-y]-4-fluorophényl}-5-fluoropyridine-2-carboxamide

verubecestat — *N*-{3-[(5*R*)-3-amino-2,5-dimetil-1,1-dioxo-1,2,5,6-tetrahidro-1λ⁶,2,4-tiadiazin-5-il]-4-fluorofenil}-5-fluoropiridina-2-carboxamida

$C_{17}H_{17}F_2N_5O_3S$



vosoritidum

vosoritide — A modified recombinant human C-type natriuretic peptide (CNP) consisting of 39 amino acids comprised of the 37 *C*-terminal amino acids of the human CNP sequence plus the addition of 2 amino acids (Pro-Gly) on the *N*-terminus, produced in *Escherichia coli*:
L-prolylglycyl-(human C-type natriuretic peptide-(17-53)-peptide (CNP-37)), cyclic-(23-39)-disulfide

vosoritide — peptide natriurétique de type C humain modifié consistant en une séquence de 39 acides aminés comprenant les 37 acides aminés *C*-terminaux du peptide humain CNP plus deux acides aminés (Pro-Gly) *N*-terminaux, produit par *Escherichia coli*:
L-prolylglycyl-(peptide natriurétique de type C humain-(17-53)-peptide (CNP-37)), (23-39)-disulfure cyclique

vosoritida — péptido natriurético de tipo C humano modificado consistente en una secuencia de 39 aminoácidos que comprende los 37 aminoácidos *C*-terminales del péptido humano CNP más dos aminoácidos (Pro-Gly) *N*-terminales, producido por *Escherichia coli*:
L-prolilglicil-(péptido natriurético de tipo C humano-(17-53)-péptido (CNP-37)), (23-39)-disulfuro cíclico

$C_{176}H_{290}N_{66}O_{51}S_3$

Sequence / Séquence / Secuencia
PGQEHPNARK YKGANKKGLS KGCFGLKLDR IGSMSGLGC 39

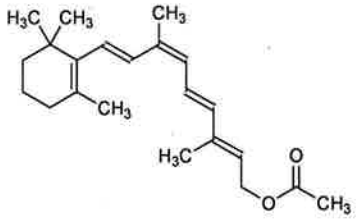
Disulfide bridge location / Position du pont disulfure / Posición del puente disulfuro
23-39

zuretinoli acetas
zuretinol acetate — (2*E*,4*E*,6*Z*,8*E*)-3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)nona-2,4,6,8-tetraen-1-yl acetate

acétate de zurétinol — acétate de (2*E*,4*E*,6*Z*,8*E*)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-én-1-yl)nona-2,4,6,8-tétraén-1-yle

acetato de zuretinol — acetato de (2*E*,4*E*,6*Z*,8*E*)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)nona-2,4,6,8-tetraen-1-ilo

$C_{22}H_{32}O_2$



Electronic structure available on Mednet: http://mednet.who.int/
Structure électronique disponible sur Mednet: http://mednet.who.int/
Estructura electrónica disponible en Mednet: http://mednet.who.int/

* http://www.who.int/medicines/services/inn/publication/en/

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	ボソリチドは，遺伝子組換えヒトC型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）類縁体であり，ヒトCNP-53の17～53番目のアミノ酸残基に相当し，N末端に2個のアミノ酸残基（Pro-Gly）が付加している．ボソリチドは39個のアミノ酸残基からなるペプチドである． 別名：ボソリチド（遺伝子組換え）
構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合 PGQEHPNARK　YKGANKKGLS　KGCFGLKLDR　IGSMSGLGC
効能・効果	骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症
用法・用量	通常、ボソリチド（遺伝子組換え）として、15 μg/kgを1日1回、皮下注射する。なお、患者の年齢に応じて適宜増量する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ボソリチド（遺伝子組換え） 製剤：ボックスゾゴ®皮下注用0.4 mg、ボックスゾゴ®皮下注用0.56 mg、ボックスゾゴ®皮下注用1.2 mg 1バイアル中皮下注用凍結乾燥粉末としてボソリチド（遺伝子組換え）0.4 mg、0.56 mg、1.2 mg含有する。
毒性	単回投与毒性 反復投与毒性

単回投与毒性

動物種	性別	投与経路	投与量（μg/kg）	無毒性量（μg/kg）	概略の致死量（μg/kg）
ラット	♂♀	皮下	0、80、240、800	800	＞800
ラット	♂♀	静脈内	0、15、50、150	150	＞150
サル	♂♀	皮下	0、20、60、200	200	＞200
サル	♂♀	静脈内	0、2、6、20	20	＞20

反復投与毒性

動物種	性別	投与期間（投与頻度）	投与経路	投与量（μg/kg）	無毒性量（μg/kg）	主な所見
ラット	♂♀	28日間（1日1回）	皮下	0、50、150、500	150	不可逆的な足関節腫脹及び後肢可動性低下
ラット	♂♀	26週間（1日1回）	皮下	0、50、150、500	50	後肢の運動制限、曲尾、歩行異常及び前・後肢双方の関節の外反 膝関節、手根関節、大腿骨及び尾の形態異常
ラット	♂♀	26週間（1日1回）	皮下	0、10、30、90	10	大腿骨、寛骨臼、股関節及び脛骨で観察された寛骨臼の肥厚、股関節及び脛骨足根骨関節の肥大／肥厚、大腿骨及び脛骨の骨折並びに外観及び形態の変化

	サル	♂♀	28 日間（1 日 1 回）	皮下	0、20、90、300	300	大腿骨骨端軟骨において成長板の拡大、並びに増殖帯及び肥大／石灰化帯の軟骨細胞の配列の崩壊
	サル	♂♀	26 週間（1 日 1 回）	皮下	0、20、90、300	90	股関節の運動制限及び後肢の可動域の減少
	サル	♂♀	44 週間（1 日 1 回）	皮下	0、25、75、250	25	後肢の運動制限（股関節の運動制限及び後肢の可動域の減少）又は四肢の変形（大腿骨／脛骨の弯曲）
副作用	第 3 相臨床試験（111-301 試験）の安全性解析対象集団 60 例中 59 例（98.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた（申請時）。 副作用発現率　59/60 = 98.3% 副作用の種類 / 例数：注射部位反応* 51；嘔吐 16；アルカリフォスファターゼ増加 10；低血圧** 8 * 注射部位反応には、注射部位紅斑、注射部位反応、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹、注射部位疼痛、注射部位内出血、注射部位そう痒感、注射部位出血、注射部位変色及び注射部位硬結を含む。 ** 低血圧には、血圧低下、症候性低血圧及び非症候性低血圧を含む。						
会社	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社　製剤：輸入						

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
第3部（モジュール3）：品質に関する文書					
3.2 データ又は報告書					
3.2.S 原薬					
3.2.S.1 General Information					
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.1.2	Structure	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.1.3	General Properties	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2 Manufacture					
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.3	Control of Materials	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.3 Characterization					

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.3.2	Impurities	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4 Control of Drug Substance					
3.2.S.4.1	Specification	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedure	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.4	Batch Analyses	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4.5	Justification of Specification	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.5 Reference Standards or Material					
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.6 Container Closure System					
3.2.S.6	Container Closure System	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.7 Stability					
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内資料	評価	—

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.7.3	Stability Data	海外	社内資料	評価	—
3.2.P 製剤(vosoritide-powder for injection)					
3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product (vosoritide-powder for injection)					
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2 Pharmaceutical Development (vosoritide-powder for injection)					
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.2	Drug Product	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.4	Container Closure System	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.6	Compatability	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3 Manufacture (vosoritide-powder for injection)					
3.2.P.3.1	Manufacturers	海外	社内資料	評価	—

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.P.3.2	Batch Formula	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4 Control of Excipients（vosoritide-powder for injection）					
3.2.P.4.1	Specifications	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.4.6	Novel Excipients	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5 Control of Drug Product（vosoritide-powder for injection）					

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.P.5.1	Specifications	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.4	Batch Analyses	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.6	Justification of Specification	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.6 Reference Standards or Materials (vosoritide-powder for injection)					
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.7 Container Closure System (vosoritide-powder for injection)					
3.2.P.7	Container Closure System	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.8 Stability (vosoritide-powder for injection)					
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内資料	評価	—

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.8.3	Stability Data	海外	社内資料	評価	—
3.2.P 製剤（Diluent- sWFI）					
3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product（Diluent- sWFI）					
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2 Pharmaceutical Development（Diluent- sWFI）					
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.2	Drug Product	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.4	Container Closure System	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.2.6	Compatability	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.3 Manufacture（Diluent- sWFI）					
3.2.P.3.1	Manufacturers	海外	社内資料	評価	—

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.P.3.2	Batch Formula	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.4 Control of Excipients（Diluent- sWFI）					
3.2.P.4.1	Specifications	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.4.6	Novel Excipients	海外	社内資料	評価	－
3.2.P.5 Control of Drug Product（Diluent- sWFI）					

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.P.5.1	Specifications	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.4	Batch Analyses	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.5.6	Justification of Specification	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.6 Reference Standards or Materials (Diluent- sWFI)					
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.7 Container Closure System (Diluent- sWFI)					
3.2.P.7	Container Closure System	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.8 Stability (Diluent- sWFI)					
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内資料	評価	—

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価	—
3.2.P.8.3	Stability Data	海外	社内資料	評価	—
3.2.A その他					
3.2.A.1 Facilities and Equipment (BioMarin Pharmaceutical Inc)					
3.2.A.1	Facilities and Equipment	海外	社内資料	評価	—
3.2.A.1 Facilities and Equipment (Vetter)					
3.2.A.1	Facilities and Equipment	海外	社内資料	評価	—
3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation					
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	海外	社内資料	評価	—
3.2.A.3 Excipients					
3.2.A.3	Excipients	海外	社内資料	評価	—
3.3 参考文献					
3.3-01	Roland R. Brandt, Michael T. Mattingly, Alfredo L. Clavell, Paul L. Barclay, and John C. Burnett, Jr. Neutral Endopeptidase Regulates C-Type Natriuretic Peptide Metabolism But Does Not Potentiate Its Bioactivity In Vivo. Hypertension. 1997; 30: 184-190.				
3.3-02	Sam Corveleyna, Stefaan De Smedtb, Jean Paul Remona. Moisture absorption and desorption of different rubberlyophilisation closures. International Journal of Pharmaceutics. 1997; 159: 57-65.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.3-03	Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final Report on the Safety Assessment of Propylene Glycol and Polypropylene Glycols. Journal of the American College of Toxicology. 1994; 13: 437-491.				
3.3-04	G. M. CRAMER and R. A. FORD. ESTIMATION OF TOXIC HAZARD-A DECISION TREE APPROACH. Fd Cosmet. Toxicol. 1978; 16: 255-276.				
3.3-05	Mayumi Furuya, Yasunori Tawaragi, Yoshiharu Minamitake, Yasuo Kitajima, Kayoko Fuchimura, Shoji Tanaka, et al. STRUCTURAL REQUIRMENTS OF C-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE FOR ELEVATION OF CYCLIC GMP IN CULTURED VASCULAR SMOOTH MUSCLE CELLS. BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESERCH COMMUNICATIONS. 1992; 183: 964-969.				
3.3-06	Sheng Gu, Dingyi Wen, Paul H. Weinreb, Yaping Sun, Lihe Zhang, Susan F. Foley, et al. Characterization of trisulfide modification in antibodies. Analytical Biochemistry. 2010; 400: 89–98.				
3.3-07	Xiao-lin He, Dar-chone Chow, Monika M. Martick, K. Christopher Garcia. Allosteric Activation of a Spring-Loaded NatriureticPeptide Receptor Dimer by Hormone. SCIENCE. 2001; 293: 1657-1662.				
3.3-08	Ken-ichi IZUTSU, Chikako YOMOTA, and Nobuo AOYAGI. Inhibition of Mannitol Crystallization in Frozen Solutions by Sodium Phosphates and Citrates. Chem. Pharm. Bull. 2007; 55: 565-570.				
3.3-09	Sampreeti Jena, Raj Suryanarayanan, Alptekin Aksan. Mutual Influence of Mannitol and Trehalose on Crystallization Behavior in Frozen Solutions. Pharm Res. 2016; 33:1413–1425.				
3.3-10	JOSHUA J. KLAENE, WENQIN NI, JOSHUA F. ALFARO, and ZHAOHUI SUNNY ZHOU. Detection and Quantitation of Succinimide in Intact Protein via Hydrazine Trapping and Chemical Derivatization. J Pharm Sci. 2014; 103: 3033–3042.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.3-11	R. Kroes, A.G. Renwick, M. Cheeseman, J. Kleiner, I. Mangelsdorf, A. Piersma, B. Schilter, J. Schlatter, F. van Schothorst, J.G. Vos, G Wu¨rtzen. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. Food and Chemical Toxicology. 2004; 42: 65–83.				
3.3-12	Thomas Langenickel, Jens Buttgereit, Ines Pagel, Rainer Dietz, Roland Willenbrock, and Michael Bader. Forced Homodimerization by Site-Directed Mutagenesis Alters Guanylyl Cyclase Activity of Natriuretic Peptide Receptor B. Hypertension. 2004; 43: 460-465.				
3.3-13	Florence Lorget, Nabil Kaci, Jeff Peng, Catherine Benoist-Lasselin, Emilie Mugniery, Todd Oppeneer, et al. Evaluation of the Therapeutic Potetial of a CNP Analog in a Fgfr3 Mouse Model Recapitulating Achondroplasia. The American Journal of Human Genetics. 2012; 91: 1108-1114.				
3.3-14	Terry Orchard. Specification Setting: Setting Acceptance Criteria from Statistics of the Data. BioPharm International. 2006; 19: 40-45.				
3.3-15	Christian K. Riener, Gerald Kada, Hermann J. Gruber. Quick measurement of protein sulfhydryls with Ellman's reagent and with 4,4'-dithiodipyridine. Anal Bioanal Chem. 2002; 373: 266–276.				
3.3-16	David W. Roberts, Aynur Aptula, Terry W. Schultz, Jie Shen, Anne Marie Api, Sneha Bhatia, Lambros Kromidas. A practical guidance for Cramer class determination. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2015; 73: 971-984.				
3.3-17	Jared R. Snell, N.S. Krishna Kumar, Raj Suryanarayanan, Theodore W. Randolph. Nanobubbles in Reconstituted Lyophilized Formulations:Interaction With Proteins and Mechanism of Formation. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2020; 109: 284-292.				
3.3-18	Jaakko Soini, Christina Falschlehner, Christina Liedert, Jörg Bernhardt, Jussi Vuoristo and Peter Neubauer. Norvaline is accumulated after a down-shift of oxygen in Escherichia coli W3110. Microbial Cell Factories. 2008; 7: 30. doi:10.1186/1475-2859-7-30				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.3-19	Grzegorz Wegrzyn and Alicja Wegrzyn. Stress responses and replication of plasmids in bacterial cells. Microbial Cell Factories 2002; 1: 2. doi: 10.1186/1475-2859-1-2				
3.3-20	Daniel J. Wendt, Melita Dvorak-Ewell, Sherry Bullens, Florence Lorget, Sean M. Bell, Jeff Peng, et al. Neutral Endopeptidase-Resistant C-Type Natriuretic Peptide Variant Represents a New Therapeutic Approach for Treatment of Fibroblast Growth Factor Receptor 3–Related Dwarfism. J Pharmacol Exp Ther. 2015; 353: 132–149.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
第4部(モジュール4):非臨床試験報告書					
4.2 試験報告書					
4.2.1 薬理試験					
4.2.1.1 効力を裏付ける試験					
4.2.1.1-1	Cynomolgus Monkey NPR A, B, and C Sequence and Homology Comparison with Human NPR A, B, and C [BMN111-11-044]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-2	Examination of cGMP Stimulation in Murine Fibroblasts (NIH3T3) In vitro Following Treatment with BMN 111-B3 [BMN111-10-110]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-3	Relative Affinity Determination of BMN 111 with NPR-A, NPR-B and NPR-C [BMN111-11-028]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-4	Relative Affinity Determination and Potency of BMN 111 with NPR-B derived from Rat, Mouse, Rabbit and Cynomolgus Monkey/Human [BMN111-18-002]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-5	BMN 111 activity in human primary chondrocytes in vitro [BMN111-11-004]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-6	Evaluation of the Effects of BMN 111 on Immortalized or Primary Human Normal, Achondroplastic, or Thanatophoric Dysplasia Growth Plate Chondrocytes In Vitro [BMN111-10-086]	海外	社内資料	評価	—

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.1.1-7	Evaluation of dosing frequency on suppression of FGF2-signaling and restoration of proliferation and matrix deposition by BMN 111 [RS19-001]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-8	Evaluation of Endochondral Bone Growth in Bone Explants from Embryonic (E16.5) FGFR3$^{Y367C/+}$(TD) Mice Administered BMN 111 In Vitro [BMN111-10-002]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-9	Evaluation of Endochondral Bone Growth in FGFR3^{Y367C} (TD) Mice Following Multiple Subcutaneous Administrations of BMN 111 [BMN111-10-046]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-10	A Pilot Study Evaluation of Overall Development and Endochondral Bone Growth in Fgfr3$^{Y367C/+}$ (TD) Mice Administered Daily Subcutaneous Injections of BMN 111 for 20 Days [BMN111-11-045]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-11	EVALUATION OF BONE GROWTH IN FGFR3^{ACH} MICE FOLLOWING SUBCUTANEOUS ADMINISTRATIONS OF BMN 111 FOR 36 DAYS [BMN111-11-001]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.1-12	EVALUATION OF ENDOCHONDRAL BONE GROWTH IN FVB MICE FOLLOWING MULTIPLE SUBCUTANEOUS ADMINISTRATIONS OF CNP ANALOGUES AT VARYING DOSE LEVELS [BMN111-09-048]	海外	社内資料	評価	—

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.1.1-13	EVALUATION OF ENDOCHONDRAL BONE GROWTH IN FVB MICE FOLLOWING MULTIPLE SUBCUTANEOUS ADMINISTRATIONS OF FINAL CNP ANALOGUE SELECTION [BMN111-09-075]	海外	社内資料	評価	－
4.2.1.1-14	EVALUATION OF ENDOCHONDRAL BONE GROWTH IN FVB MICE FOLLOWING DIFFERENT SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION REGIMENS OF A SINGLE CNP ANALOGUE [BMN111-09-074]	海外	社内資料	評価	－
4.2.1.1-15	EVALUATION OF BONE GROWTH RELATED EFFECTS IN SPRAGUE DAWLEY RATS FOLLOWING SUBCUTANEOUS ADMINISTRATIONS OF BMN 111 FOR 36 DAYS [BMN111-11-017]	海外	社内資料	評価	－
4.2.1.1-16	BMN111-B3: A 6-Month Pilot Subcutaneous Injection Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Safety Study in Cynomolgus Monkeys [BMN111-09-072]	海外	社内資料	評価	－
4.2.1.2 副次的薬理試験					
4.2.1.2-1	SpectrumScreen Data Report [BMN111-11-026]	海外	社内資料	評価	－
4.2.1.3 安全性薬理試験					
4.2.1.3-1	Effect of BMN 111 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells [BMN111-11-023]	海外	社内資料	評価	－

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.1.3-2	A Cardiovascular Investigation in Anesthetized Male FVBN Mice ~~ Examining the Effects of BMN111-B2, BMN111-C, BMN111-B3, BMN111-C2, and CNP-A(E/D) When Administrated Subcutaneously [BMN111-09-060]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3-3	Central Nervous System Safety Pharmacology Evaluation of BMN 111 following a Single Subcutaneous Administration to Rats [BMN111-11-021]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3-4	Respiratory Safety Pharmacology Evaluation of BMN 111 Using Head-Out Plethysmography following a Single Subcutaneous Administration to Male Rats [BMN111-11-022]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3-5	Escalating Dose Range-Finding Study and 7-Day Repeat-Dose Hemodynamic, Toxicity and Toxicokinetic Study Following Subcutaneous Administration of BMN111-B3 in Telemeterized Monkeys (Phase 1 and 2) [BMN111-09-067]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3-6	A Pilot Cardiovascular Safety Pharmacology Evaluation of BMN 111 After Subcutaneous Administration to Telemetry-Instrumented Conscious Cynomolgus Monkeys [BMN111-11-041]	海外	社内資料	評価	—
4.2.1.3-7	Cardiovascular Safety Pharmacology Evaluation of BMN 111 Administered by Rapid Subcutaneous Infusion to Male Telemetry-Instrumented Conscious Nonhuman Primates [BMN111-11-040]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2 薬物動態試験					
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書					

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.2.1-1	Quantitative Measurement of BMN 111 in Mouse K_2-EDTA Plasma by ECLA [BAS-GR-15-039]	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.1-2	Targeted Gene Expression Analysis of Monkey, Mouse, Rat: NPR-B (NPR2) and NPR-C (NPR3) [BMN111-17-051]	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.1-3	QUANTITATIVE ACTIVE DETERMINATION OF BMN111 IN SPRAGUE-DAWLEY RAT K2 EDTA PLASMA USING AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA) [BMN111-10-102]	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.1-4	QUALITATIVE DETERMINATION OF TOTAL BINDING ANTIBODIES TO BMN111 IN SPRAGUE-DAWLEY RAT SERUM USING BRIDGING ELECTROCHEMILUMINESCENT (ECL) ASSAY [BMN111-10-104]	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.1-5	Validation of an Analytical Method for the Detection of Anti-BMN 111 Total Antibodies in Rat Serum by Meso Scale Discovery (MSD®) Electrochemiluminescence (ECL) [TNJR15-014]	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.1-6	Quantitative Measurement of BMN 111 in Rat K_2-EDTA Plasma by ECLA [BMN111-14-063]	海外	社内資料	評価	－

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.2.1-7	Semi-Quantitative Measurement of BMN 111 in Rat Milk by ECLA [BMN111-18-106]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-8	Validation of an Analytical Method for the Detection of Anti-BMN 111 Total Antibodies in Rabbit Serum by Meso Scale Discovery (MSD®) Electrochemiluminescence (ECL) [TNJR15-013]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-9	Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay for Detection, Confirmation, and Titration of Anti-BMN 111 Total Antibodies in Rabbit Serum [8379-472]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-10	Quantitative Measurement of BMN 111 in Rabbit K_2-EDTA Plasma by ECLA [BMN111-14-059]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-11	QUANTITATIVE DETERMINATION OF BMN111 IN CYNOMOLGOUS MONKEY K2 EDTA PLASMA USING AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA) [BMN111-10-103]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.1-12	QUALITATIVE DETERMINATION OF TOTAL BINDING ANTIBODIES TO BMN111 IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM USING A BRIDGING ELECTROCHEMILUMINESCENT (ECL) ASSAY [BMN111-10-105]	海外	社内資料	評価	—

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.2.1-13	Detection of BMN 111 in Cynomolgus Monkey K_2EDTA Plasma Using a Ligand Binding Assay [BMN111-13-005]	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.2 吸収					
4.2.2.2-1	A Pharmacokinetic Study of BMN 111 by Subcutaneous Injection in Juvenile FGFR3^{ACH} and Wild-Type Mice [BMN111-15-100]	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.2-2	A Pilot Single Dose Pharmacokinetics Study of BMN 111 Administered Subcutaneously to 7 Day-Old Rats [BMN111-15-072]	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.2-3	A Single Dose Age Range Pharmacokinetic Study of BMN 111 Administered Subcutaneously to Rats [BMN111-15-076]	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.2-4	Pharmacokinetics of BMN 111 After Intramuscular or Subcutaneous Administration to Rats [BMN111-17-048]	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.3 分布					
4.2.2.3-1	cGMP Activation in Cartilage, Bone and Soft Tissues in Wild-Type Mice Following a Single Subcutaneous Administration of BMN 111 [BMN111-11-002]	海外	社内資料	評価	－
4.2.2.3-2	cGMP Activation in Cartilage, Bone and Soft Tissues in Wild-Type Mice Following Multiple Subcutaneous Administration of BMN 111 [BMN111-11-003]	海外	社内資料	評価	－

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.2.3-3	Characterization of the biodistribution of ^{124}I-BMN-111 using PET imaging in Sprague Dawley rats [BMN111-17-027]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.3-4	Biodistribution of ^{124}I-BMN111 after Subcutaneous Administration to Rats [BMN111-18-004]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.4 代謝					
4.2.2.4-1	Assessment of BMN111-B3 resistance to recombinant human NEP in vitro [BMN111-10-109]	海外	社内資料	評価	—
4.2.2.4-2	Analytical Report: Targeted Gene Expression Analysis of NPR-B and NPR-C [BMN111-16-024]	海外	社内資料	評価	—
4.2.3 毒性試験					
4.2.3.1 単回投与毒性試験					
4.2.3.1-1	Single-Dose Toxicity and Toxicokinetics Study by Subcutaneous or Intravenous Administration of BMN 111 in Sprague Dawley Rats [BMN111-11-015]	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.1-2	Single-Dose Toxicity and Toxicokinetics Study by Subcutaneous or Intravenous Administration of BMN 111 in Cynomolgus Monkeys [BMN111-11-006]	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.2 反復投与毒性試験					
4.2.3.2-1	BMN 111 pilot feasibility study in 7 day old rats [BMN111-11-053]	海外	社内資料	参考	—

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.3.2-2	28-Day Repeat-Dose Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study of BMN 111 in Sprague Dawley Rats with a 7-Day Recovery [BMN111-11-029]	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.2-3	26-Week Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study by Subcutaneous Administration of BMN 111 in Sprague Dawley Rats with a 28-Day Recovery [BMN111-11-036]	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.2-4	A 26-week Subcutaneous Injection Toxicity Study of BMN 111 in the Juvenile Rats Followed by a 6-week Recovery [BMN111-11-052]	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.2-5	28-Day Repeat-Dose Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study of BMN 111 in Cynomolgus Monkeys with 7-Day Recovery [BMN111-11-019]	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.2-6	26-Week Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study of Subcutaneous Administration of BMN 111 in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery [BMN111-11-035]	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.2-7	44-Week Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study Following Daily Subcutaneous Administration of BMN 111 in Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery [BMN111-11-043]	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.4 がん原性試験					
4.2.3.4.3 その他の試験					
4.2.3.4.3-1	Carcinogenicity Risk Assessment for BMN 111 [BMN111-Carc]	海外	社内資料	参考	－

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.3.5 生殖発生毒性試験					
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験					
4.2.3.5.1-1	Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation of BMN 111 Administered by Subcutaneous Injection in Rats [BMN111-14-060]	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験					
4.2.3.5.2-1	An Embryo-Fetal Development Study of BMN 111 Administered by Subcutaneous Injection in Rats [BMN111-14-061]	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5.2-2	Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of BMN 111 by Subcutaneous Injection in Rabbits [BMN111-14-055]	海外	社内資料	参考	—
4.2.3.5.2-3	An Embryo-Fetal Development Study of BMN 111 by Subcutaneous Injection in Rabbits [BMN111-14-081]	海外	社内資料	評価	—
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験					
4.2.3.5.3-1	A Subcutaneous Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of BMN 111 in Rats, Including Postnatal Behavioral/Functional Evaluation [BMN111-18-103]	海外	社内資料	評価	—
4.3 参考文献					
4.3-01	Benoist-Lasselin, C, Gibbs, L, Heuertz, S, Odent, T et al. Human immortalized chondrocytes carrying heterozygous FGFR3 mutations: an in vitro model to study chondrodysplasias. FEBS Lett 581[14], 2593-2598. 2007.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-02	Bocciardi, R, Giorda, R, Buttgereit, J, Gimelli, S et al. Overexpression of the C-type natriuretic peptide (CNP) is associated with overgrowth and bone anomalies in an individual with balanced t(2;7) translocation. Hum Mutat 28[7], 724-731. 2007.				
4.3-03	Bocciardi, R, Ravazzolo, R. C-type natriuretic peptide and overgrowth. Endocr Dev 14, 61-66. 2009.				
4.3-04	Bukulmez, H, Haqqi, T, Khan, F, Welter, JF et al. Role of C- type natriuretic peptide (CNP) in osteogenesis and treatment of osteoporosis. Osteoarthritis and Cartilage Supplement 2, s89. 2010.				
4.3-05	Clavell, AL, Stingo, AJ, Wei, CM, Heublein, DM et al. C-type natriuretic peptide: a selective cardiovascular peptide. Am J Physiol 264[2 Pt 2], R290-R295. 1993.				
4.3-06	Colvin, JS, Bohne, BA, Harding, GW, McEwen, DG et al. Skeletal overgrowth and deafness in mice lacking fibroblast growth factor receptor 3. Nat Genet 12[4], 390-397. 1996.				
4.3-07	Gardner, RJ. A new estimate of the achondroplasia mutation rate. Clin Genet 11[1], 31-38. 1977.				
4.3-08	Holmes, G, Zhang, L, Rivera, J, Murphy, R et al. C-type natriuretic peptide analog treatment of craniosynostosis in a Crouzon syndrome mouse model. PLoS ONE 13[7], 2018.				
4.3-09	Honing, ML, Smits, P, Morrison, PJ, Burnett, JC et al. C-type natriuretic peptide-induced vasodilation is dependent on hyperpolarization in human forearm resistance vessels. Hypertension 37[4], 1179-1183. 2001.				
4.3-10	Horton, WA, Hall, JG, Hecht, JT. Achondroplasia. Lancet 370[9582], 162-172. 2007.				
4.3-11	Hunt, PJ, Richards, AM, Espiner, EA, Nicholls, MG et al. Bioactivity and metabolism of C-type natriuretic peptide in normal man. J Clin Endocrinol Metab 78[6], 1428-1435. 1994.				
4.3-12	Igaki, T, Itoh, H, Suga, S, Hama, N et al. Effects of intravenously administered C-type natriuretic peptide in humans: comparison with atrial natriuretic peptide. Hypertens Res 21[1], 7-13. 1998.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-13	Ireland, PJ, Pacey, V, Zankl, A, Edwards, P et al. Optimal management of complications associated with achondroplasia. Appl Clin Genet 7, 117-125. 2014.				
4.3-14	Kilborn, SH, Trudel, G, Uhthoff, H. Review of growth plate closure compared with age at sexual maturity and lifespan in laboratory animals. Contemp Top Lab Anim Sci 41[5], 21-26. 2002.				
4.3-15	Koller, KJ, Lowe, DG, Bennett, GL, Minamino, N et al. Selective activation of the B natriuretic peptide receptor by C-type natriuretic peptide (CNP). Science 252[5002], 120-123. 1991.				
4.3-16	Krejci, P, Masri, B, Fontaine, V, Mekikian, PB et al. Interaction of fibroblast growth factor and C-natriuretic peptide signaling in regulation of chondrocyte proliferation and extracellular matrix homeostasis. J Cell Sci 118[Pt 21], 5089-5100. 2005.				
4.3-17	Leishman, DJ, Beck, TW, Dybdal, N, Gallacher, DJ et al. Best practice in the conduct of key nonclinical cardiovascular assessments in drug development: current recommendations from the Safety Pharmacology Society. J Pharmacol Toxicol Methods 65[3], 93-101. 2011.				
4.3-18	Lenz, AM. Natriuretic peptides in children: physiology and clinical utility. Curr Opin Pediatr 23[4], 452-459. 2011.				
4.3-19	Lorget, F, Kaci, N, Peng, J, Benoist-Lasselin, C et al. Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia. Am J Hum Genet 91[6], 1108-1114. 2012.				
4.3-20	Marks, LS, Kolmen, SN. Tween 20 shock in dogs and related fibrinogen changes. Am J Physiol 220[1], 218-221. 1971.				
4.3-21	Martínez-Frías, ML, Bermejo, E, Cereijo, A, Sánchez, M et al. Epidemiological aspects of Mendelian syndromes in a Spanish population sample: II. Autosomal recessive malformation syndromes. Am J Med Genet 38[4], 626-629. 1991.				
4.3-22	Masini, E, Planchenault, J, Pezziardi, F, Gautier, P et al. Histamine-releasing properties of Polysorbate 80 *in vitro* and *in vivo*: correlation with its hypotensive action in the dog. Agents Actions 16[6], 470-477. 1985.				
4.3-23	Merker, A, Neumeyer, L, Hertel, NT, Grigelioniene, G et al. Growth in achondroplasia: development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. Am J Med Genet A 176[8], 1723-1734. 2018.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-24	Naski, MC, Colvin, JS, Coffin, JD, Ornitz, DM. Repression of hedgehog signaling and BMP4 expression in growth plate cartilage by fibroblast growth factor receptor 3. Development 125[24], 4977-4988. 1998.				
4.3-25	Niu, H, Klem, T, Yang, J, Qiu, Y et al. A biotin-drug extraction and acid dissociation (BEAD) procedure to eliminate matrix and drug interference in a protein complex anti-drug antibody (ADA) isotype specific assay. J Immunol Methods 446, 30-36. 2017.				
4.3-26	Oberklaid, F, Danks, DM, Jensen, F, Stace, L et al. Achondroplasia and hypochondroplasia. Comments on frequency, mutation rate, and radiological features in skull and spine. J Med Genet 16[2], 140-146. 1979.				
4.3-27	Orioli, IM, Castilla, EE, Barbosa-Neto, JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. J Med Genet 23[4], 328-332.1986.				
4.3-28	Pannier, S, Couloigner, V, Messaddeq, N, Elmaleh-Bergés, M et al. Activating *Fgfr3* Y367C mutation causes hearing loss and inner ear defect in a mouse model of chondrodysplasia. Biochim Biophys Acta 1792[2], 140-147. 2009.				
4.3-29	Potter, LR, Yoder, AR, Flora, DR, Antos, LK et al. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. Handb Exp Pharmacol [191], 341-366. 2009.				
4.3-30	Rao, GN, Greger, NG, Nelson, DA. Whole body bone mass and body composition in a girl with achondroplasia, at ages 9 through 12. J Clin Densitom 2[2], 185-190. 1999.				
4.3-31	Sawant, SG, Fielden, MR, Black, KA. Evaluation of genotoxicity testing of FDA approved large molecule therapeutics. Regul Toxicol Pharmacol 70[1], 87-97. 2014.				
4.3-32	Schibler, L, Gibbs, L, Benoist-Lasselin, C, Decraene, C et al. New Insights on FGFR3-related chondrodysplasias molecular physiopathology revealed by human chondrocyte gene expression profiling. PLoS One 4[10], e7633, 2009.				
4.3-33	Sebastian, A, Matsushita, T, Kawanami, A, Mackem, S et al. Genetic inactivation of ERK1 and ERK2 in chondrocytes promotes bone growth and enlarges the spinal canal. J Orthop Res 29[3], 375-379. 2010.				
4.3-34	Seymour, AA, Mathers, PD, Abboa-Offei, BE, Asaad, MM et al. Renal and depressor activity of C-natriuretic peptide in conscious monkeys: effects of enzyme inhibitors. J Cardiovasc Pharmacol 28[3], 397-401. 1996.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-35	Su, N, Sun, Q, Li, C, Lu, X et al. Gain-of-function mutation in FGFR3 in mice leads to decreased bone mass by affecting both osteoblastogenesis and osteoclastogenesis. Hum Mol Genet 19[7], 1199-1210. 2010.				
4.3-36	Suga, S, Nakao, K, Hosoda, K, Mukoyama, M et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. Endocrinology 130[1], 229-239. 1992.				
4.3-37	Thybaud, V, Kasper, P, Sobol, Z, Elhajouji A et al. Genotoxicity assessment of peptide/protein-related biotherapeutics: points to consider before testing. Mutagenesis 31[4], 375-384. 2016.				
4.3-38	Vajo, Z, Francomano, CA, Wilkin, DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. Endocr Rev 21[1], 23-39. 2000.				
4.3-39	Vesely, DL. Which of the cardiac natriuretic peptides is most effective for the treatment of congestive heart failure, renal failure, and cancer? Clin Exp Pharmacol Physiol 33[3], 169-176. 2006.				
4.3-40	Vesely, DL. Heart peptide hormones: adjunct and primary treatments of cancer. Anticancer Res 36[11], 5693-5700. 2016.				
4.3-41	Waller, DK, Correa, A, Vo, TM, Wang, Y et al. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. Am J Med Genet A 146A[18], 2385-2389. 2008.				
4.3-42	Wright, MJ, Irving, MD. Clinical management of achondroplasia. Arch Dis Child 97[2], 129-134. 2012.				
4.3-43	Wynn, J, King, TM, Gambello, MJ, Waller, DK et al. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. Am J Med Genet A 143A[21], 2502-2511. 2007.				
4.3-44	Yasoda, A, Komatsu, Y, Chusho, H, Miyazawa, T et al. Overexpression of CNP in chondrocytes rescues achondroplasia through a MAPK-dependent pathway. Nat Med 10[1], 80-86. 2004.				
4.3-45	Yasoda, A, Kitamura, H, Fujii, T, Kondo, E et al. Systemic administration of C-type natriuretic peptide as a novel therapeutic strategy for skeletal dysplasias. Endocrinology 150[7], 3138-3144. 2009.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-46	Zenitani, M, Nojiri, T, Uehara, S, Miura, K et al. C-type natriuretic peptide in combination with sildenafil attenuates proliferation of rhabdomyosarcoma cells. Cancer Med 5[5], 795-805. 2016.				
4.3-47	Zoetis, T, Tassinari, MS, Bagi, C, Walthall, K et al. Species comparison of postnatal bone growth and development. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 68[2], 86-110. 2003.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書					
5.2 全臨床試験一覧表					
5.2	全臨床試験一覧表				
5.3 臨床試験報告書					
5.3.1 生物薬剤学試験報告書					
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書					
5.3.1.4.1	Quantitative Measurement of BMN 111 in Human K_2-EDTA and K_3-EDTA Plasma by ELISA BMN111-12-005	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.2	Quantitative Measurement of BMN 111 in Human K_3-EDTA Plasma by ECLA BMN111-15-095	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.3	Detection of Anti-BMN 111 (ProCNP38) Total Antibodies in Human Serum Validation Report BMN111-12-022	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.4	Cell-Based Assay to Measure BMN 111-Neutralizing Antibodies in Human Serum BMN111-13-044	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.5	Validation Report for the Determination of Drug Specific Anti-BMN111 IgE by Conventional RAST BMN111-13-057	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.1.4.6	Validation Report for the Detection of Anti-BMN111 IgE Antibodies in Human Serum using the ImmunoCAP 1000 Platform 21120-5955	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.7	Detection of cGMP in Human Urine using a Ligand Binding Assay BAS-DR-13-001	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.8	Determination of cyclic GMP in human plasma by immunoassay BAS-QR-06-002	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.9	Cayman Chemical Cyclic GMP ELISA Kit on the Molecular Devices SpectraMax N16-001VR-1	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.10	Relative Quantitation of cGMP in Human K_3-EDTA Plasma by ELISA BMN111-18-088	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.11	Relative Quantitative Measurement of Collagen Type X in Human Serum by ECLA BMN111-18-075	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.12	Bone Specific Alkaline Phosphatase (BAP) N08-024VR-1,4	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.1.4.13	Intact N-terminal propeptide of type 1 procollagen (PINP) N06-016VR	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.14	Urine CartiLaps (CTX-11) N06-114VR	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.15	Bridging of Methods: SOP-103228, Quantitative Measurement of BMN 111 in Human K2-EDTA and K3-EDTA Plasma by ELISA, and SOP-111999, Quantitative Measurement of BMN 111 in Human K_3-EDTA Plasma by ECLA BAS-GR-20-025	海外	社内資料	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態試験報告書					
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験					
5.3.2.2.1	Determination of Cytochrome P450 Metabolic Stability of BMN 111 in Human Liver Microsomes BMN111-18-101	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2.2	In Vitro Characterization of BMN 111 as an Inhibitor of Cytochrome P450 Enzymes in Human Liver Microsomes BMN111-18-093	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2.3	In Vitro Characterization of BMN 111 for CYP Induction Potential Using Sandwich-Cultured Transporter Certified™ Hepatocytes BMN111-18-102	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.2.2.4	Assessment of BMN 111 as an Inhibitor of Human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, and BSEP Mediated Transport BMN111-21-004	海外	社内資料	参考	無
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書					
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書					
5.3.3.1.1	A Phase 1, Two-Part, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of BMN 111 Administered to Healthy Adult Volunteers BMN111-101	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書					
5.3.3.5.1	A population pharmacokinetic evaluation of vosoritide in children with achondroplasia	-	社内資料	評価	有
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書					
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験					
5.3.4.2.1	Supportive Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis Report for Vosoritide	-	社内資料	参考	無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書					
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書					

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.5.1.1-1	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia BMN111-301	海外/国内	社内資料	評価	有
5.3.5.1.1-2	Japanese data outputs BMN111-301	-	社内資料	評価	有
5.3.5.1.2	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia, Age 0 to < 60 Months (Study 111-206) and A Phase 2 Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia (Study 111-208) BMN111-206-208	海外/国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書					
5.3.5.2.1-1	A Phase 2, Open-label, Sequential Cohort Dose-escalation Study of BMN 111 in Children with Achondroplasia BMN111-202	海外	社内資料	評価	有

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.5.2.1-2	Japanese data outputs BMN111-202	-	社内資料	評価	有
5.3.5.2.2-1	A Phase 2, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia BMN111-205	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2.2-2	Japanese data outputs BMN111-205	-	社内資料	評価	有
5.3.5.2.3-1	A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia BMN111-302	海外/国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2.3-2	Japanese data outputs BMN111-302	-	社内資料	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書					

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.5.3.1	INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY	-	社内資料	参考	有
5.3.5.3.2	INTEGRATED SUMMARY OF EFFICACY	-	社内資料	参考	有
5.3.5.3.3	INTEGRATED SUMMARY OF IMMUNOGENICITY (ISI) FOR Vosoritide– A CNP Analog for Treatment of Pediatric Patients with Achondroplasia	-	社内資料	参考	有
5.3.5.3.4	Natural History Integrated Analyses Report	-	社内資料	参考	無
5.3.5.3.5	Cardiac Safety Report for Vosoritide	-	社内資料	評価	有
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書					
5.3.5.4.1	A Multicenter, Multinational Clinical Assessment Study for Pediatric Patients with Achondroplasia BMN111-901	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4.2	Synoptic Report Study 111-901: A Multicenter. Multinational Clinical Assessment Study for Pediatric Patients with Achondroplasia (Principal Investigator Professor Ravi Savarirayan MD, PhD)	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.5.4.3	Synoptic Report Achondroplasia Natural History Multi-Center Clinical Study (Principal Investigator Julie Hoover-Fong, MD, PhD)	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4.4	Synoptic Report Study 111-501: The Impact of Achondroplasia on Quality of Life, Healthcare Resource Use, Clinical, Socio-economic and Psychosocial State of the Individual	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4.5	Synoptic Report Natural History of Achondroplasia: A Retrospective Study of Patients Managed by a Multispecialty Program (Principal Investigator Ericka Okenfuss, MS, LCGC)	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4.6	Evidence Dossier to Support the Use of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™ 4.0) Generic Core Scales in Children with Achondroplasia	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4.7	Evidence Dossier to Support the Use of the Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY®) in Children with Achondroplasia	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4.8	Evidence Dossier to Support the Use of the Pediatric Functional Independence Measure (WeeFIM®-II) in Children with Achondroplasia	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.5.4.9	The Relationship Between Height Deficit and Health-Related Quality of Life in Achondroplasia	海外	社内資料	参考	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録					
5.3.7.1	症例一覧表	-	社内資料	参考	無
5.3.7.2	有害事象症例一覧表	-	社内資料	参考	無
5.3.7.3	重篤な有害事象症例一覧表	-	社内資料	参考	無
5.3.7.4	臨床検査値異常変動症例一覧表	-	社内資料	参考	無
5.3.7.5	臨床検査値変動図	-	社内資料	参考	無
5.4 参考文献					
5.4-001	Abe S, Okumura A, Mukae T, Nakazawa T, Niijima S, Yamashiro Y, et al. Depressive tendency in children with growth hormone deficiency. J Paediatr Child Health. 2009;45(11):636-40.				
5.4-002	Ain MC, Abdullah MA, Ting BL, Skolasky RL, Carlisle ES, Schkrohowsky JG, et al. Progression of low back and lower extremity pain in a cohort of patients with achondroplasia. J Neurosurg Spine. 2010;13(3):335-40.				
5.4-003	Alade Y, Tunkel D, Schulze K, McGready J, Jallo G, Ain M, et al. Cross-Sectional Assessment of Pain and Physical Function in Skeletal Dysplasia Patients. Clin Genet. 2013;84(3):237-43.				
5.4-004	Aldegheri R, Dall'Oca C. Limb lengthening in short stature patients. J Pediatr Orthop B. 2001;10(3):238-47.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-005	Bohara M, Kambe Y, Nagayama T, Tokimura H, Arita K, Miyata A. C-type natriuretic peptide modulates permeability of the blood-brain barrier. J Cereb Blood Flow Metab. 2014;34(4):589-96.				
5.4-006	Briceño LGG, Viaud M, Beltrand J, Flechtner I, Dassa Y, Samara-Boustani D, et al. Improved general and height-specific quality of life in children with short stature after 1 year on growth hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(6):2103-11.				
5.4-007	Bullinger M, Kołtowska-Häggström M, Sandberg D, Chaplin J, Wollmann H, Noeker M, et al. Health-related quality of life of children and adolescents with growth hormone deficiency or idiopathic short stature - part 2: available results and future directions. Horm Res. 2009;72(2):74-81.				
5.4-008	Bullinger M, Sommer R, Pleil A, Mauras N, Ross J, Newfield R, et al. Evaluation of the American-English Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) questionnaire in the United States. Health Qual Life Outcomes. 2015;13:43.				
5.4-009	Christensen TL, Djurhuus CB, Clayton P, Christiansen JS. An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;67(3):407-12.				
5.4-010	Coghlan RF, Oberdorf JA, Sienko S, Aiona MD, Boston BA, Connelly KJ, et al. A degradation fragment of type X collagen is a real-time marker for bone growth velocity. Sci Transl Med. 2017;9(419):eaan4669.				
5.4-011	Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(11):4210-7.				
5.4-012	Coi A, Santoro M, Garne E, Pierini A, Addor MC, Alessandri JL, et al. Epidemiology of achondroplasia: A population based study in Europe. Am J Med Genet A. 2019;179(9):1791-8.				
5.4-013	Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. Horm Res Paediatr. 2019;92(1):1-14.				
5.4-014	Del Pino M, Fano V. Height correlations between parents and offspring in achondroplasia population. Am J Med Genet A. 2013;161A(2):1-3.				
5.4-015	Del Pino M, Fano V, Adamo P. Height growth velocity during infancy and childhood in achondroplasia. Am J Med Genet A. 2019;179(6):1-9.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-016	Dhiman N, Albaghdadi A, Zogg CK, Sharma M, Hoover-Fong JE, Ain MC, et al. Factors associated with health-related quality of life (HRQOL) in adults with short stature skeletal dysplasias. Qual Life Res. 2017;26(5):1337-48.				
5.4-017	Donaldson J, Aftab S, Bradish C. Achondroplasia and limb lengthening: Results in a UK cohort and review of the literature. J Orthop. 2015;12(1):31-4.				
5.4-018	Foldynova-Trantirkova S, Wilcox WR, Krejci P. Sixteen years and counting: the current understanding of Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) signaling in skeletal dysplasias. Human Mutation. 2011;00(0):1-13.				
5.4-019	Fredwall SO, Maanum G, Johansen H, Snekkevik H, Savarirayan R, Lidal IB. Current knowledge of medical complications in adults with achondroplasia: A scoping review. Clin Genet. 2020;97(1):179-97.				
5.4-020	Gardner RJ. A new estimate of the achondroplasia mutation rate. Clin Genet. 1977;11(1):31-8.				
5.4-021	Harada D, Namba N, Hanioka Y, Ueyama K, Sakamoto N, Nakano Y, et al. Final adult height in long-term growth hormone-treated achondroplasia patients. Eur J Pediatr. 2017; 176(7):873-9.				
5.4-022	Hashmi SS, Gamble C, Hoover-Fong J, Alade AY, Pauli RM, Modaff P, et al. Multicenter Study of Mortality in Achondroplasia. Am J Med Genet A. 2018;176(11):2359-64.				
5.4-023	Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF. Mortality in Achondroplasia. Am J Hum Genet. 1987;41(3):454-64.				
5.4-024	Hodes A, Lichtstein D. Natriuretic hormones in brain function. Front Endocrinol. 2014;5(201):1-13.				
5.4-025	Hoover-Fong JE, Schulze KJ, McGready J, Barnes H, Scott CI. Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: interpretation in relation to indexes of height. Am J Clin Nutr. 2008;88(2):364-71.				
5.4-026	Hoover-Fong J, McGready J, Schulze K, Alade AY, Scott CI. A height-for-age growth reference for children with achondroplasia: Expanded applications and comparison with original reference data. Am J Med Genet A. 2017;9999:1-5.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-027	Hoover-Fong J, Alade AY, Ain M, Berkowitz I, Bober M, Carter E, et al. Blood pressure in adults with short stature skeletal dysplasias. Am J Med Genet. 2019;1-12.				
5.4-028	Hoover-Fong J, Scott CI, Jones MC, Committee on Genitics. Health Supervision for People With Achondroplasia. Pediatrics. 2020;145(6):e20201010.				
5.4-029	Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. J Pediatr. 1978;93(3):435-8.				
5.4-030	Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. Lancet. 2007;370(9582):162-72.				
5.4-031	Hosny G. Limb lengthening history, evolution, complications and current concepts. J Orthop Traumatol. 2020;21(1):3.				
5.4-032	Huet T, Cohen-Solal M, Laredo JD, Collet C, Baujat G, Cormier-Daire V, et al. Lumbar spinal stenosis and disc alterations affect the upper lumbar spine in adults with achondroplasia. Sci Rep. 2020;10(1):1-7.				
5.4-033	Hunter AG, Bankier A, Rogers JG, Sillence D, Scott CI Jr. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. J Med Genet. 1998;35(9):705-12.				
5.4-034	Ireland PJ, McGill J, Zankl A, Ware RS, Pacey V, Ault J, et al. Functional performance in young Australian children with achondroplasia. Dev Med Child Neurol. 2011;53(10):944-50.				
5.4-035	Ireland P, Johnston LM. Measures of self-care independence for children with osteochondrodysplasia: a clinimetric review. Phys Occup Ther Pediatr. 2012;32(1):80-96.				
5.4-036	Ireland PJ, Pacey V, Zankl A, Edwards P, Johnston LM, Savarirayan R. Optimal management of complications associated with achondroplasia. Appl Clin Genet. 2014;7:117-25.				
5.4-037	Kadono I, Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Sato K, Kako M, et al. Changes in the range of motion of the lower limb joints during extensive tibial lengthening in achondroplasia. J Pediatr Orthop B. 2018;27(6):535-40.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-038	Kake T, Kitamura H, Adachi Y, Yoshioka T, Watanabe T, Matsushita H, et al. Chronically elevated plasma C-type natriuretic peptide level stimulates skeletal growth in transgenic mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009;297(6):E1339-48.				
5.4-039	Kelly A, Winer KK, Kalkwarf H, Oberfield SE, Lappe J, Gilsanz V, et al. Age-based reference ranges for annual height velocity in US children. J Clin Endocrinol Metab. 2014 99(6):2104-12.				
5.4-040	Keselman A, Martínez A, Pantano L, Bergadá C, Heinrich JJ. Psychosocial outcome in growth hormone deficient patients diagnosed during childhood. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13(4):409-16.				
5.4-041	Kim SJ, Balce GC, Agashe MV, Song SH, Song HR. Is bilateral lower limb lengthening appropriate for achondroplasia?: midterm analysis of the complications and quality of life. Clin Orthop Relat Res. 2012;470(2):616-21.				
5.4-042	Krejci P, Masri B, Fontaine V, Mekikian PB, Weis M, Prats H, et al. Interaction of fibroblast growth factor and C-natriuretic peptide signaling in regulation of chondrocyte proliferation and extracellular matrix homeostasis. J Cell Sci. 2005;118(Pt 21):5089-100.				
5.4-043	Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, Hasegawa K, Ohata Y, Fujiwara M, et al. Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia. Clin Pediatr Endocrinol. 2020:29(1):25-42.				
5.4-044	Lee JM, Appugliese D, Coleman SM, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH, et al. Short Stature in a Population-Based Cohort: Social, Emotional, and Behavioral Functioning. Pediatrics. 2009;124(3):903-10.				
5.4-045	Lorget F, Kaci N, Peng J, Benoist-Lasselin C, Mugniery E, Oppeneer T, et al. Evaluation of the Therapeutic Potential of a CNP Analog in a Fgfr3 Mouse Model Recapitulating Achondroplasia. Am J Hum Genet. 2012;91(6):1108-14.				
5.4-046	Lorne H, Newman CJ, Unger S. Is height important for quality of life in children with skeletal dysplasias? Eur J Med Genet. 2020;63(4):103816.				
5.4-047	Martínez-Frías ML, Bermejo E, Cereijo A, Sánchez M, López M, Gonzalo C. Epidemiological aspects of Mendelian syndromes in a Spanish population sample: II. Autosomal recessive malformation syndromes. Am J Med Genet. 1991;38(4):626-9.				
5.4-048	Massa GG, Vanderscheueren-Lodeweyckx M. Age and Height at Diagnosis in turner Syndrome: Influence of Parental Height. Pediatrics. 1991;88(6);1148-52				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-049	Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, et.al. Physical, Mental, and Social Problems of Adolescent and Adult Patients with Achondroplasia. Calcif Tissue Int. 2019;104(4):364-72.				
5.4-050	Matsushita T, Wilcox WR, Chan YY, Kawanami A, Bükülmez H, Balmes G, et al. FGFR3 promotes synchondrosis closure and fusion of ossification centers through the MAPK pathway. Hum Mol Genet. 2009;18(2):227-40.				
5.4-051	Mavris M, Furia Helms A, Bere N. Engaging Patients in Medicines Regulation: a Tale of Two Agencies. Nat Rev Drug Discov. 2019;18(12):885-6.				
5.4-052	Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Mäkitie O, Mohnike K, et al. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. Am J Med Genet A. 2018;1-12.				
5.4-053	Miccoli M, Bertelloni S, Massart F. Height outcome of recombinant human growth hormone treatment in achondroplasia children: A meta-analysis. Horm Res Paediatr. 2016;86(1):27-34.				
5.4-054	Michaut L, Laurent N, Kentsch K, Spindeldreher S, Deckert-Salva F. Stability of anti-immunotherapeutic antibodies in frozen human serum samples. Bioanalysis. 2014;6(10):1395-407.				
5.4-055	Miura K., Namba N, Fujiwara M, Ohata Y, Ishida H, Kitaoka T, et al. An overgrowth disorder associated with excessive production of cGMP due to a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 gene. PLoS One, 2012;7(8):e42180.				
5.4-056	Miura K, Kim OH, Lee HR, Namba N, Michigami T, Yoo WJ, et al. Overgrowth syndrome associated with a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 (NPR2) gene. Am J Med Genet A. 2014;164A(1):156-63.				
5.4-057	Msall ME, DiGaudio K, Rogers BT, LaForest S, Catanzaro NL, Campbell J, et al. The Functional Independence Measure for Children (WeeFIM). Conceptual basis and pilot use in children with developmental disabilities. Clin Pediatr (Phila). 1994;33(7):421-30.				
5.4-058	Oberklaid F, Danks DM, Jensen F, Stace L, Rosshandler S. Achondroplasia and hypochondroplasia. Comments on frequency, mutation rate, and radiological features in skull and spine. J Med Genet. 1979;16(2):140-6.				
5.4-059	Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. J Med Genet. 1986;23(4):328-32.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-060	Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy. Dev Dyn. 2017;246(4):291-309.				
5.4-061	Ornitz DM, Marie PJ. Fibroblast growth factors in skeletal development. Curr Top Dev Biol. 2019;133:195-234.				
5.4-062	Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):1-49.				
5.4-063	Pejchalova K, Krejci P, Wilcox WR. C-natriuretic peptide: an important regulator of cartilage. Mol Genet Metab. 2007;92(3):210-5.				
5.4-064	Pfeiffer KM, Brod M, Viuff D, et al. Pediatric Achondroplasia: Impacts on Children's Functioning and Well Being. Poster – ISDS conference, 2019a.				
5.4-065	Pihl S, Michaut L, Hendriks J, Loebbert R, Ryding J, Nemansky M, et al. EBF recommendation for stability testing of anti-drug antibodies; lessons learned from anti-vaccine antibody stability studies. Bioanalysis. 2014;6(10):1409-13.				
5.4-066	Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: Their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. Handb Exp Pharmacol. 2009;(191):341-66.				
5.4-067	Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. FEBS J. 2011;278(11):1808-17.				
5.4-068	Prickett TC, Yandle TG, Nicholls MG, Espiner EA, Richards AM. Identification of amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide in human plasma. Biochem Biophys Res Commun. 2001;286(3):513-7.				
5.4-069	Quitmann JH, Bullinger M, Sommer R, Rohenkohl AC, Bernardino Da Silva NM. Associations between psychological problems and quality of life in pediatric short stature from patients' and parents' perspectives. PLoS One. 2016;11(4):e0153953.				
5.4-070	Quitmann J, Bloemeke J, Silva N, Bullinger M, Witt S, Akkurt I, et.al. Quality of Life of Short-Statured Children Born Small for Gestational Age or Idiopathic Growth Hormone Deficiency Within 1 Year of Growth Hormone Treatment. Front Pediatr. 2019;7:164.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-071	Saint-Laurent C, Garde-Etayo L, Gouze E. Obesity in achondroplasia patients: from evidence to medical monitoring. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):253.				
5.4-072	Saleh M, Burton M. Leg lengthening: Patient selection and management of achondroplasia. Orthop Clin North Am. 1991;22(4):589-99.				
5.4-073	Sandberg DE, Voss LD. The Psychosocial Consequences of Short Stature: a Review of the Evidence. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2002;16(3):449-63.				
5.4-074	Schiedel F, Rödl R. Lower Limb Lengthening in Patients with Disproportionate Short Stature with Achondroplasia: a Systematic Review of the Last 20 Years. Disabil Rehabil. 2012;34(12):982-7.				
5.4-075	Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. Arch Dis Child. 2007;92(2):128-32.				
5.4-076	Shirley ED, Ain MC. Achondroplasia: manifestations and treatment. J Am Acad Orthop Surg. 2009;17(4):231-41.				
5.4-077	Song SH, Kim SE, Agashe MV, Lee H, Refai MA, Park YE, et al. Growth disturbance after lengthening of the lower limb and quantitative assessment of physeal closure in skeletally immature patients with achondroplasia. J Bone Joint Surg Br. 2012;94(4):556-63.				
5.4-078	Stephen MD, Varni JW, Limbers CA, Yafi M, Heptulla RA, Renukuntla VS, et al. Health-related quality of life and cognitive functioning in pediatric short stature: comparison of growth-hormone-naïve, growth-hormone-treated, and healthy samples. Eur J Pediatr. 2011;170(3):351-8.				
5.4-079	Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. Arch Dis Child. 1976;51(3):170-9.				
5.4-080	Tjernström B, Rehnberg L. Back pain and arthralgia before and after lengthening. 75 patients questioned after 6 (1-11) years. Acta Orthop Scand. 1994;65(3):328-32.				
5.4-081	Tofts L, Das S, Collins F, Burton KLO. Growth charts for Australian children with achondroplasia. Am J Med Genet A. 2017;9999:1-12.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-082	Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. Endocr Rev. 2000;21(1):23-39.				
5.4-083	Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM. Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: a comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories/severities utilizing the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:43.				
5.4-084	Waller DK, Correa A, Vo TM, Wang Y, Hobbs C, Langlois PH, et al. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. Am J Med Genet A. 2008;146A(18):2385-9.				
5.4-085	Witt S, Kolb B, Bloemeke J, Mohnike K, Bullinger M, Quitmann J. Quality of life of children with achondroplasia and their parents - a German cross-sectional study. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):194.				
5.4-086	Wright MJ, Irving MD. Clinical management of achondroplasia. Arch Dis Child. 2012;97(2):129-34.				
5.4-087	Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in Achondroplasia Study: a 42-Year Follow-Up. Am J Med Genet A. 2007;143A(21):2502-11.				
5.4-088	Xia H, Chen Y, Wu KJ, Zhao H, Xiong CL, Huang DH. Role of C-type natriuretic peptide in the function of normal human sperm. Asian J Androl. 2016;18(1):80-4.				
5.4-089	Yamanaka S, Nakao K, Koyama N, Isobe Y, Ueda Y, Kanai Y, et al. Circulatory CNP Rescues Craniofacial Hypoplasia in Achondroplasia. J Dent Res. 2017;96(13):1526-34.				
5.4-090	Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Duff H. Radioimmunoassay and characterization of atrial natriuretic peptide in human plasma. J Clin Endocrinol Metab. 1986;63(1):72-9.				
5.4-091	Yasoda A, Komatsu Y, Chusho H, Miyazawa T, Ozasa A, Miura M, et al. Overexpression of CNP in chondrocytes rescues achondroplasia through a MAPK-dependent pathway. Nat Med. 2004;10(1):80-6.				
5.4-092	Yasoda A, Kitamura H, Fujii T, Kondo E, Murao N, Miura M, et al. Systemic administration of C-type natriuretic peptide as a novel therapeutic strategy for skeletal dysplasias. Endocrinology. 2009;150(7):3138-44.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-093	岩本 紀之, 原田 大輔, 清野 佳紀. 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）に対するgrowth hormoneの使用成績. 小児内科. 2013;45(10):1901-8.				
5.4-094	清野 佳紀, 諏訪 城三, 新美 仁男, 松尾 宣武, 安井 夏生, 鎮目和夫 他. 軟骨異栄養症（軟骨無形成症）59症例に対する遺伝子組み換え技術によるヒト成長ホルモン（NN-798）の成長促進効果の検討. ホルモンと臨床. 1995;43:1041-50.				
5.4-095	清野 佳紀, 諏訪 城三, 新美 仁男, 松尾 宣武, 安井 夏生, 鎮目和夫 他. 軟骨異栄養症に対するヒト成長ホルモン（LY137998）の成長促進効果及び安全性に関する検討 3年間投与における成績. 小児科臨床. 1999;52:1099-111.				

添付すべき資料がない項目一覧

第3部(モジュール3):品質に関する文書
3.2.R 各極の要求資料
第4部(モジュール4):非臨床試験報告書
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.5 排泄
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)
4.2.2.7 その他の薬物動態試験
4.2.3.3 遺伝毒性試験
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.4.1 長期がん原性試験
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
4.2.3.5 生殖発生毒性試験
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
4.2.3.6 局所刺激性試験
4.2.3.7 その他の毒性試験
第5部(モジュール5):臨床試験報告書
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書
5.3.1.3 In Vitro - In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書